

## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Rec'd PCT/PTO

28 JAN 2005



REQU 15 AOUT 2003

OMPI PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 34 422.1

Anmeldetag: 29. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,  
Leverkusen/DE

Bezeichnung: Antibakterielle Ester-Makrozyklen

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 12. Mai 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Wehner

BEST AVAILABLE COPY

Antibakterielle Ester-Makrozyklen

Die Erfindung betrifft antibakterielle Ester-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

In US 3,452,136, Dissertation R. U. Meyer, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Dissertation V. Leitenberger, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, wird der Naturstoff selber, Biphenomycin B ( $R^1$ ,  $R^2$  gleich Wasserstoff,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  gleich Wasserstoff,  $R^3$  gleich 3-Amino-2-Hydroxy-prop-1-yl und freies Carboxyl statt einer Estergruppe) als antibakteriell wirksam beschrieben.

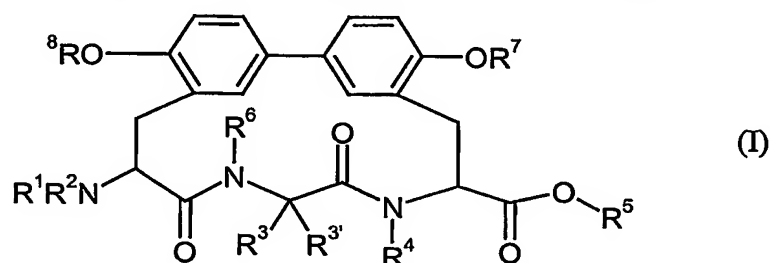
Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 beschreiben einen strukturell verwandten Naturstoff, Biphenomycin A, der am Makrozyklus eine weitere Substitution mit einer Hydroxygruppe aufweist.

Die Naturstoffe entsprechen hinsichtlich ihrer Eigenschaften nicht den Anforderungen, die an antibakterielle Arzneimittel gestellt werden. Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine gute und wirksamere Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue und alternative Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

- 5 Überraschenderweise wurde gefunden, dass Derivate dieser Verbindungsklasse, worin die Carboxylgruppe des Naturstoffs gegen eine Estergruppe ausgetauscht wird, antibakteriell wirksam sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der Formel



worin

- 15  $R^1$  Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

20 wobei  $R^1$  außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

- 25  $R^2$  Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl,

wobei  $R^2$  außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{2-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{2-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

$R^3$  Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{3-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{3-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Amino und Dialkylamino,

und worin eine oder mehrere freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Heterocyclcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl,

Dialkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclisulfonyl oder Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

5  $R^{3'}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

oder

10  $R^3$  und  $R^{3'}$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, der ein Stickstoffatom enthalten kann und der substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{3-3'}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-3'}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxy und Alkoxy,

15  $R^4$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

20  $R^5$  Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein hydroxyfunktiongebundener Aminosäurerest ist, wobei  $R^5$  substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, Alkylaminosulfonyl, Dialkylaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl, Heterocyclylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, Aminocarbonylamino, Hydroxycarbonylamino und Alkoxycarbonylamino,

$R^6$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

30  $R^7$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Alkylcarbonyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

R<sup>8</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Alkylcarbonyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

5

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

10

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

15

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

20

25

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

5 **Alkyl** sowie die Alkylteile in Substituenten wie Alkoxy, Mono- und Dialkylamino, Alkylsulfonyl umfassen lineares und verzweigtes Alkyl, z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl.

**C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl** umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek.- und *tert.*-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl,

10 **C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl** umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek.- und *tert.*-Butyl,

**Alkenyl** umfasst lineares und verzweigtes C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-, insbesondere C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- und C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, wie z.B. Vinyl, Allyl, Prop-1-en-1-yl, Isopropenyl, But-1-enyle, But-2-enyle, Buta-1.2-dienyle, Buta-1.3-dienyle.

20 **Cycloalkyl** umfasst polycyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, nämlich monocyclisches C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-, vorzugsweise C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, und polycyclisches Alkyl, d.h. vorzugsweise bicyclisches und tricyclisches, gegebenenfalls spirocyclisches C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, wie z.B. Bicyclo[2.2.1]-hept-1-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-7-yl, Bicyclo[2.2.2]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.1]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.2]-non-2-yl und Adamantyl.

25 **Aryl** steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

30 **Alkoxy** steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest, insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Koh-

lenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

5 **Alkoxy-carbonyl** steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl und tert-Butoxy-carbonyl.

10 **Monoalkylamino** steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

15 **Dialkylamino** steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

20 **Mono- oder Dialkylaminocarbonyl** steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethyl-



aminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

5     **Alkylcarbonylamino** (Acylamino) steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acet-  
10     amido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

15     **Heterocyclyl** (Heterocyclus) steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 1 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. 4- bis 8-gliedriges, insbesondere 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclylreste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden  
20     sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl. Ein Stickstoff-Heterocyclylring ist dabei ein  
25     Heterocyclus, der als Heteroatome nur Stickstoffatome aufweist.

30     **Heteroaryl** steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl,

Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny.

5 **Alkoxy-carbonylamino** steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der vorzugsweise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino und t-Butoxy-carbonylamino.

10 **Aminosulfonyl** steht für eine  $-S(O)_2NH_2$ -Gruppe. Dementsprechend sind Alkylaminosulfonyl, Dialkylaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl, Heterocyclaminosulfonyl und Heteroarylaminosulfonyl an der Aminogruppe mit den entsprechenden Resten substituiert, d.h. Alkyl, Aryl etc.

15 **Halogen** schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

20 Unter der **Seitengruppe einer Aminosäure** wird im Rahmen der Erfindung derjenige organische Rest eines  $\alpha$ -Aminosäuremoleküls verstanden, der an das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom der Aminosäure gebunden ist. Bevorzugt sind dabei die Reste natürlich vorkommender  $\alpha$ -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende  $\alpha$ -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration.

25 Hierzu zählen beispielsweise Wasserstoff (Glycin), Methyl (Alanin), Propan-2-yl (Valin), 2-Methyl-propan-1-yl (Leucin), 1-Methyl-propan-1-yl (Isoleucin), eine (3-Indolyl)-methylgruppe (Tryptophan), eine Benzylgruppe (Phenylalanin), eine Methylthioethylgruppe (Methionin), Hydroxymethyl (Serin), p-Hydroxybenzyl (Tyrosin), 1-Hydroxy-ethan-1-yl (Threonin), Mercaptomethyl (Cystein), Carbamoylmethyl (Asparagin), Carbamoylethyl (Glutamin), Carboxymethyl (Asparagin-  
30

säure), Carboxyethyl (Glutaminsäure), 4-Aminobutan-1-yl (Lysin), 3-Guanidinopropan-1-yl (Arginin), Imidazol-4-ylmethyl (Histidin), 3-Ureidopropan-1-yl (Citrullin), Mercaptoethyl (Homocystein), Hydroxyethyl (Homoserin), 4-Amino-3-hydroxybutan-1-yl (Hydroxylysin), 3-Amino-propan-1-yl (Ornithin).

5

**Carbonylgebundener Aminosäurerest** steht für einen Aminosäurerest, der über die Carbonylgruppe der Aminosäure-Säurefunktion gebunden ist. Bevorzugt sind dabei  $\alpha$ -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende  $\alpha$ -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration, z.B. Glycin ( $R^{1-1}$  gleich Aminomethylcarbonyl), L-Alanin ( $R^{1-1}$  gleich (S)-(+)-2-Aminopropylcarbonyl), L-Prolin ( $R^{1-1}$  gleich (S)-(-)-Pyrrolidin-2-carbonyl).

10

**Amingebundener Aminosäurerest** steht für einen Aminosäurerest, der über die Aminogruppe der Aminosäure gebunden ist. Bevorzugt sind dabei  $\alpha$ -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende  $\alpha$ -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration, z.B. Glycin ( $R^5$  gleich Carboxymethyl), Alanin ( $R^5$  gleich 1-Carboxylethyl).

15

**Hydroxyfunktion-gebundener Aminosäurerest** steht für einen Aminosäurerest, der über eine Hydroxyfunktion der Aminosäure gebunden ist. Hierzu zählen z.B. Serin (-OCH(NH<sub>2</sub>)COOH) oder Threonin (-OCH(CH<sub>3</sub>)CH(NH<sub>2</sub>)COOH. Bevorzugt sind dabei  $\alpha$ -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende  $\alpha$ -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration, z.B. Serin oder Threonin:

20

25

Unter **Aminoschutzgruppen** werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche organischen Reste verstanden, mit denen Aminogruppen vorübergehend gegen den Angriff von Reagenzien geschützt werden können, so dass Reaktionen wie Oxidation, Reduktion, Substitution und Kondensation nur an den gewünschten (ungeschützten) Stellen stattfinden. Sie sind für die Dauer des Schutzes unter allen Bedingungen der durchzuführenden Reaktionen und Reinigungsoperationen stabil

30

und wieder unter milden Bedingungen selektiv und mit hoher Ausbeute abspaltbar (Römpf Lexikon Chemie – Version 2.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1999; T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley, New York, 1999).

5

Bevorzugt sind hierbei Oxycarbonylderivative wie Carbamate und insbesondere die folgenden Gruppen: Benzyloxycarbonyl, 4-Brom-benzyloxycarbonyl, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl, Dichlorbenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Pentoxycarbonyl, Isopentoxycarbonyl, Hexoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, Octoxycarbonyl, 2-Ethylhexoxycarbonyl, 2-Iodhexoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Benzhydryloxycarbonyl, Bis-(4-methoxyphenyl)methoxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-(Di-n-butyl-methyl-silyl)ethoxycarbonyl, 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl, 2-(Dimethyl-tert-butylsilyl)ethoxycarbonyl, Methyloxycarbonyl, Vniyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, Tolyloxycarbonyl, 2,4-Dinitrophenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, 2,4,5-Trichlorphenoxycarbonyl, Naphthylloxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Valeroyl, Isovaleroyl, Butyryl, Ethylthiocarbonyl, Methylthiocarbonyl, Butylthiocarbonyl, tert-Butylthiocarbonyl, Phenylthiocarbonyl, Benzylthiocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2-Iodacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Naphthylcarbonyl, Phenoxyacetyl, Adamantylcarbonyl, Dicyclohexylphosphoryl, Diphenyl-phosphoryl, Dibenzylphosphoryl, Di-(4-nitrobenzyl)-

10

15

20

25

30

phophoryl, Phenoxyphenylphosphoryl, Diethylphosphinyl, Diphenylphosphinyl, Phthaloyl, Phthalimido oder Benzyloxymethylen.

5 Besonders bevorzugt sind *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), Benzyloxycarbonyl (Cbz- / Z-) und Allyloxycarbonyl (Alloc).

Ein Symbol \* an einer Bindung bedeutet ein Chiralitätszentrum.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

worin

15  $R^1$  Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

20 wobei  $R^1$  ausser Wasserstoff substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

25

$R^2$  Wasserstoff oder Alkyl ist,

30

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{2-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{2-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino und Dialkylamino,

oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

$R^3$  Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{3-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{3-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

und worin eine oder mehrere freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

$R^{3'}$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist,

oder

$R^4$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

5  $R^5$  Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein hydroxyfunktion-  
gebundener Aminosäurerest ist, wobei  $R^5$  substituiert sein kann mit 0 bis 3  
Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander  
ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluor-  
methyl, Trifluormethoxy, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino,  
Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl,  
Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylamino-  
carbonyl,

10  $R^6$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

$R^7$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist,

15  $R^8$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist,

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der  
allgemeinen Formel (I),

worin

20  $R^1$  Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl,  
Heteroarylcarbonyl, Alkoxycarbonyl oder ein carbonylgebundener Amino-  
säurerest ist,

25 wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die  
Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der  
Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkyl-  
amino, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl,  
Hydroxy und Alkoxy,

30  $R^2$  Wasserstoff oder Methyl ist,

$R^3$  gleich Aminocarbonylmethyl, 3-Aminopropyl, 2-Hydroxy-3-aminopropyl, 3-Guanidinopropyl, 2-Aminocarbonylethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 4-Aminobutyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 4-Amino-3-hydroxybutan-1-yl,  
5 und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Phenylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Dialkylsulfonyl, Arylsulfonyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclsulfonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

$R^{3'}$  Wasserstoff ist,

15  $R^4$  Wasserstoff oder Methyl ist,

$R^5$  Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycl oder ein hydroxyfunktion-gebundener Aminosäurerest ist,

20 wobei für den Fall, dass  $R^5$  gleich Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocycl ist, dieses substituiert sein kann mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

und

30 wobei für den Fall, dass  $R^5$  gleich Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ist, dieses substituiert sein kann mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{5-3}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-3}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe



bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

5

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Methyl ist

R<sup>7</sup> Wasserstoff ist,

10

R<sup>8</sup> Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

15

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl, Alkoxycarbonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

20

R<sup>2</sup> Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

25

R<sup>3</sup> die Seitengruppe einer Aminosäure, insbesondere 3-Aminopropyl oder 2-Hydroxy-3-aminopropyl ist,

worin eine oder mehrere freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl oder Alkoxycarbonyl substituiert sein können.

30

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

5       $R^{3'}$       Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

10       $R^4$       Wasserstoff ist..

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

15       $R^5$       Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl,  $-OCH(NH_2)COOH$  oder  $-OCH(CH_3)CH(NH_2)COOH$ ,  
wobei für den Fall, dass  $R^5$  gleich Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, dieses substituiert sein kann mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,  
und

20  
25      wobei für den Fall, dass  $R^5$  gleich 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ist, dieses substituiert sein kann mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{5-3}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-3}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl,  
30      Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

5  $R^6$  Wasserstoff ist.

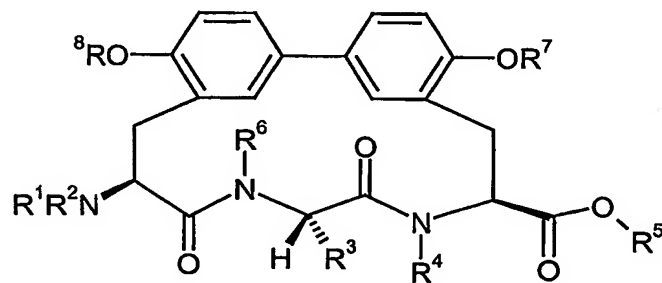
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

10  $R^7$  Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

15  $R^8$  Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welche die allgemeine Formel (I') aufweisen:



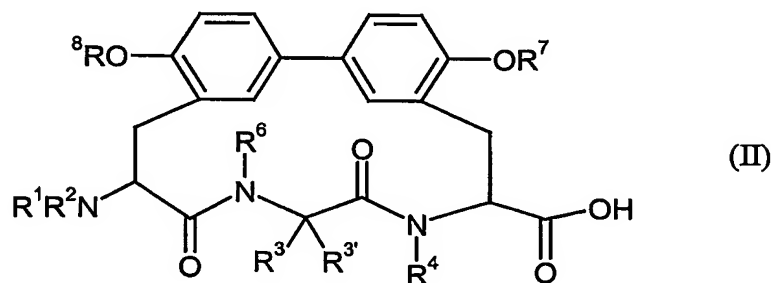
20 worin  $R^1$  bis  $R^8$  wie oben definiert sind.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welche

25

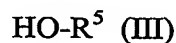
Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) beziehungsweise ihre Salze,

dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (II)



worin  $R^1$  bis  $R^4$  und  $R^6$  bis  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben, wobei diese (II) gegebenenfalls in aktivierter Form (Acyldonor) vorliegen können,

mit Verbindungen der Formel (III)



worin  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt werden.

Gegebenenfalls werden vor der Umsetzung von Verbindungen der Formel (II), worin die Reste  $R^1$  bis  $R^4$  und  $R^6$  bis  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der Formel (III) reaktiver Funktionalitäten (z.B. freie Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen) in Verbindungen der Formel (II) durch Schutzgruppen blockiert. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen an  $R^1$  (oder  $R^2$ ), oder als Substituenten in den Resten  $R^3$  und  $R^{3'}$ , insbesondere bevorzugt sind Boc, *tert.*-Butyl. Reaktive Funktionalitäten in  $R^5$  von Verbindungen der Formel (III) werden bereits geschützt mit in die Synthese eingebracht. Bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen (z.B. *tert.*-Butyl, Boc) oder hydrogenolytisch spaltbare Schutzgruppen (z.B. Benzyl oder Benzyloxycarbonyl). Nach erfolgter Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I)

können die Schutzgruppen durch Entschützungsreaktionen abgespalten werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind Entschützungsreaktionen unter sauren Bedingungen. Stellt  $R^2$  in Verbindungen der Formel (I) eine selektiv abspaltbare Schutzgruppe dar, kann nach Entschätzung (z.B. nach Hydrogenolyse im Fall  $R^2 = Z$ ) die freigelegte Aminofunktion ( $R^2 = H$ ) mit dem gewünschten Substituenten  $R^2$  funktionalisiert werden

Zur Überführung der Carbonsäurefunktion in Formel (II) in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl- (DIC) und N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol geeignet. Gegebenenfalls erfolgt die Aktivierung in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan, Dimethylformamid und Acetonitril.

Bevorzugt sind Umsetzungen mit Aktivierung durch EDC oder DIC in absolutem Acetonitril, Dimethylformamid oder Dichlormethan bei tiefer Temperatur ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein alternatives Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) beziehungsweise ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) auch säurekatalysiert umgesetzt werden können. Dazu werden die Verbindungen der Formel (II) mit einem Überschuss wasserfreien Alkohol  $\text{HO-R}^5$ , gegebenenfalls in

Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, versetzt und bei Raumtemperatur oder bis zur Siedetemperatur der Lösung mit einer Säure (vorzugsweise mit einer Mineralsäure) oder säurefreisetzenden Reagentien (z.B. Thionylchlorid) versetzt und zu Verbindungen der Formel (II) umgesetzt. B

5

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen.

10

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

15

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem die Esterfunktion in Verbindungen der Formel (Ia), worin  $R^1$  bis  $R^4$  und  $R^6$  bis  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^5$  für Benzyl, Alkyl oder Allyl steht, hydrolysiert werden. Die Esterspaltung erfolgt im Fall von  $R^5$  gleich Benzyl vorzugsweise mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle. Als Lösemittel eignen sich hierbei organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Essigsäure, Gemische von Essigsäure und Wasser oder Alkohole (bevorzugt sind Methanol, Ethanol und Isopropanol), gegebenenfalls in Gegenwart von einem oder mehreren Säureäquivalenten. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Gemische aus Essigsäure, Wasser und Ethanol oder THF.

20

25

30

Die Esterspaltung erfolgt im Fall von  $R^5$  gleich Allyl vorzugsweise in Gegenwart von Palladium(0)-Katalysatoren nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Als Lösemittel eignen sich entgaste (von Sauerstoff befreite) organische Lösemittel, die

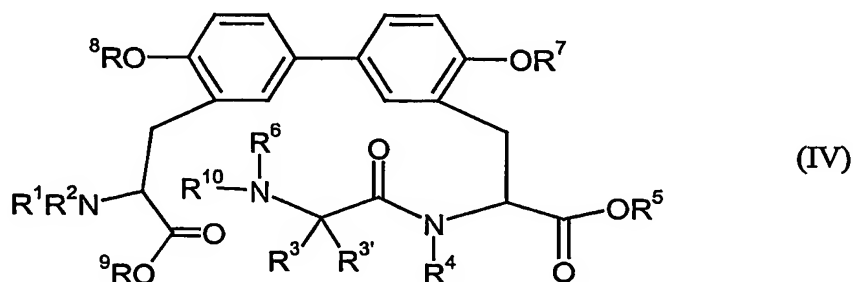
sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Tetrahydrofuran, Dioxan und Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart von einem oder mehreren Säureäquivalenten.

5

Alternativ können die Ester ( $R^5$  = Benzyl, Alkyl) auch durch basische Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren gespalten werden. Als Basen werden bevorzugt wässriges Lithium- oder Natriumhydroxid eingesetzt. Als Lösemittel eignen sich hierbei organische Lösemittel, die teilweise oder unbegrenzt mit Wasser mischbar sind. Hierzu gehören Alkohole (bevorzugt sind Methanol und Ethanol), Tetrahydrofuran, Dioxan und Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Methanol, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

10

15 Die Erfindung betrifft weiterhin ein alternatives Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) sowie (Ia) beziehungsweise ihre Salze, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (IV)



20

worin  $R^1$  bis  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^9$  und  $R^{10}$  Wasserstoff bedeuten (IVa), wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen, unter Peptidkupplungsbedingungen zyklisiert werden.

25

Alternativ kann ein mehrstufiger Prozess ausgehend von Verbindungen der Formel (IVb), worin  $R^1$  bis  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,  $R^9$  nach Aktivierung

Pentafluorphenol bedeutet und  $R^{10}$  eine Aminschutzgruppe (bevorzugt Boc) bedeutet, verwendet werden. Zunächst erfolgt die Abspaltung der Aminschutzgruppe (zu  $R^{10}$  gleich Wasserstoff) und anschließend die Zyklisierung unter basischen Bedingungen.

5

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N','-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), oder 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU), oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen, gegebenenfalls in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), geeignet.

10

15

20

25

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder bevorzugt organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

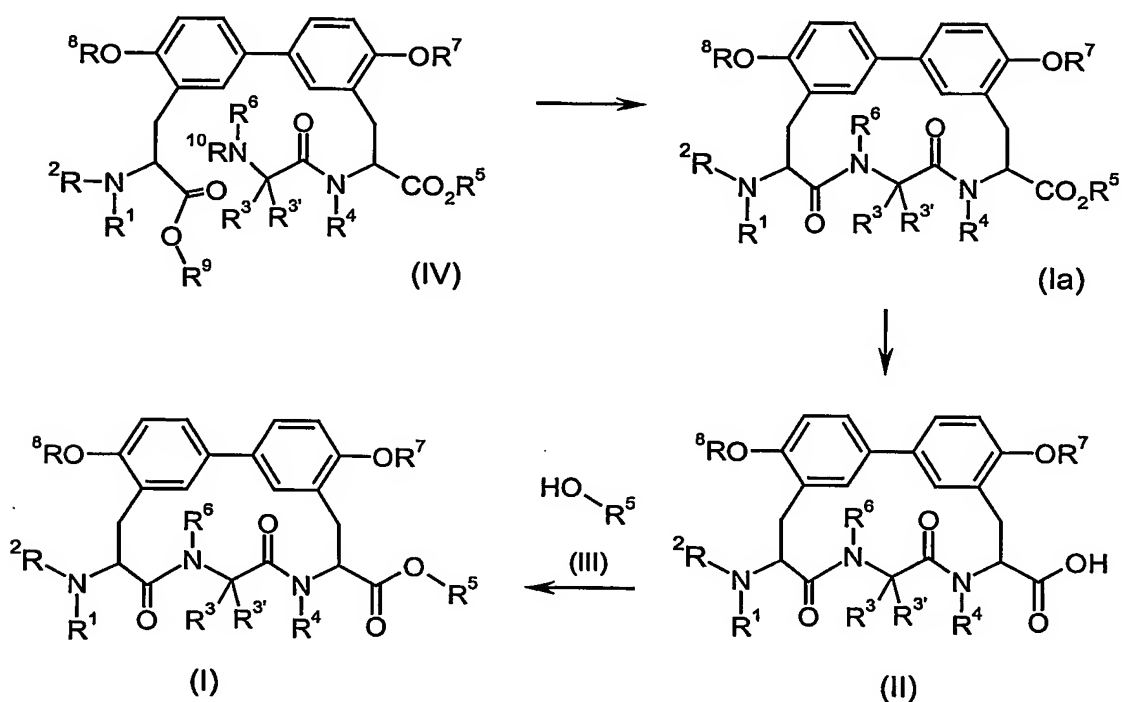
30

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol,



Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan und Dimethylformamid.

- 5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), ausgehend von Verbindungen der Formeln (II) und (III), (Ia) und (IV), kann nach folgendem Syntheschema erfolgen.



10 **Schema 1: Synthese der Ausführungsbeispiele**

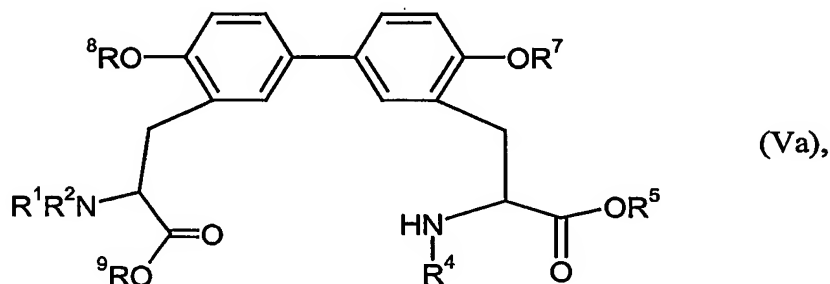
Die Verbindungen der Formel (IVb) sind bekannt, können analog bekannter Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel (IV), worin R<sup>1</sup> bis R<sup>8</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, R<sup>9</sup> eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl und R<sup>10</sup> eine Aminoschutzgruppe bedeuten, mit Fluorid insbesondere mit Tetrabutylammoniumfluorid umgesetzt werden.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe

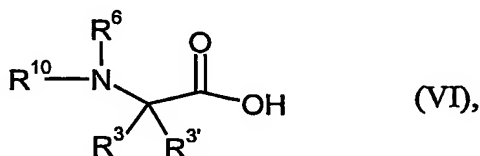
wie Dichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan und Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Bevorzugte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

5

Verbindungen der Formel (IVc), worin  $R^1$  bis  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,  $R^9$  eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl und  $R^{10}$  eine Aminoschutzgruppe bedeuten, sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel (Va)



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,  $R^9$  eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl bedeutet, mit Verbindungen der Formel (VI)



worin  $R^3$ ,  $R^{3'}$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^{10}$  eine Aminoschutzgruppe (insbesondere Boc) bedeutet, wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

20

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbo-  
diimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclo-

hexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluor-borat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen, gegebenenfalls unter Zusatz von Kupplungsadditiven wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), geeignet.

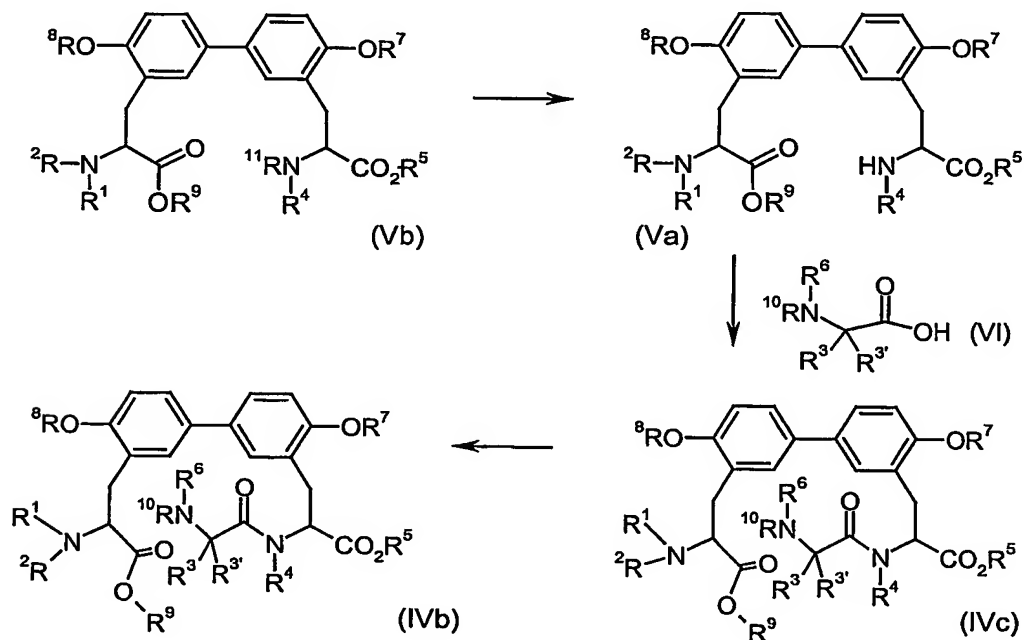
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder bevorzugt organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Dimethylformamid.

Besonders bevorzugt ist die Umsetzung in Gegenwart von HATU und N,N-Diisopropylethylamin.

Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

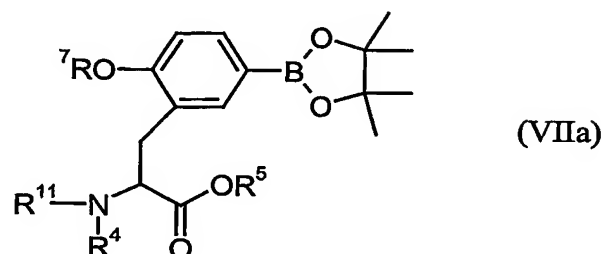
- 5 Verbindungen der Formel (Va) beziehungsweise ihre Salze (z.B. Hydrochloride), worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,  $R^9$  eine Silylschutzgruppe bedeutet, sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel (Vb), worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,  $R^9$  eine Silylschutzgruppe und  $R^{11}$  eine Aminoschutzgruppe, insbesondere Boc bedeutet, an  $R^{11}$  geschützt werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie, im Falle von  $R^{11}$  gleich Boc bevorzugt mit Chlorwasserstoffsäure in Dioxan.
- 10



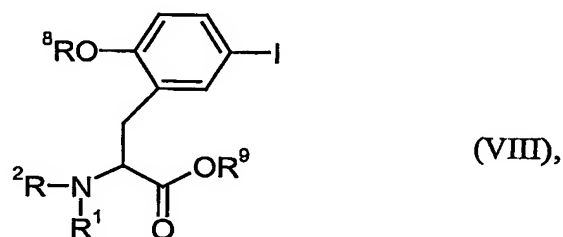
## 15 Schema 2: Synthese der Cyclisierungsvorläufer

Verbindungen der Formel (Vb), worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,  $R^9$  eine Silylschutzgruppe und  $R^{11}$  eine Aminoschutzgruppe

bedeuten, sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel (VIIa),



worin  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben, sowie  $R^{11}$  eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) bedeutet, mit Verbindungen der Formel (VIII),



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^9$  eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl bedeutet, umgesetzt werden. Die Umsetzung, bekannt als Suzuki Reaktion (*Synlett* 1992, 207-210; *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483), erfolgt in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren und einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid und Cäsiumcarbonat.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Verbindungen der Formel (VIIa) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel (VIIb), welche an Stelle des Boratoms einen Iodsubstituenten aufweisen, mit Bis(pinacolato)diboron umgesetzt werden. Die Umsetzung, bekannt als spezielle Variante der Suzuki Reaktion (*J. Org. Chem.* 1995, 7508-7510; *Tetrahedron Lett.*, 1997, 3841-3844), erfolgt in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren und einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid und von Kaliumacetat.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Verbindungen der Formel (VIIb), welche an Stelle des Boratoms einen Iodsubstituenten aufweisen, worin  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^{11}$  eine Aminoschutzgruppe bedeutet, sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel (IXa), welche an Stelle des Boratoms einen Iodsubstituenten aufweisen, worin die freie Carboxylatfunktion nach Aktivierung vorzugsweise in Gegenwart von 4-Dimethyl-amino-pyridin mit Alkoholen  $R^5$ -OH umgesetzt wird.

Zur Überführung der Carbonsäuren in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N','-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol geeignet.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol,

Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Acetonitril.

- 5 Bevorzugt sind Umsetzungen mit Aktivierung durch EDC oder DIC in absolutem Acetonitril oder Dichlormethan bei tiefer Temperatur ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin.

10 Verbindungen der Formel (VIII), worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,  $\text{R}^9$  eine Silylschutzgruppe bedeutetet, sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel (IXb) (mit freier Carboxylatfunktion) nach Aktivierung mit  $\text{R}^9\text{-OH}$  (bevorzugt 2-Tri-methylsilylethanol) in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt werden.

- 15 Zur Überführung der Carbonsäuren in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol geeignet.

20 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies  
25 Dichlormethan und Acetonitril.

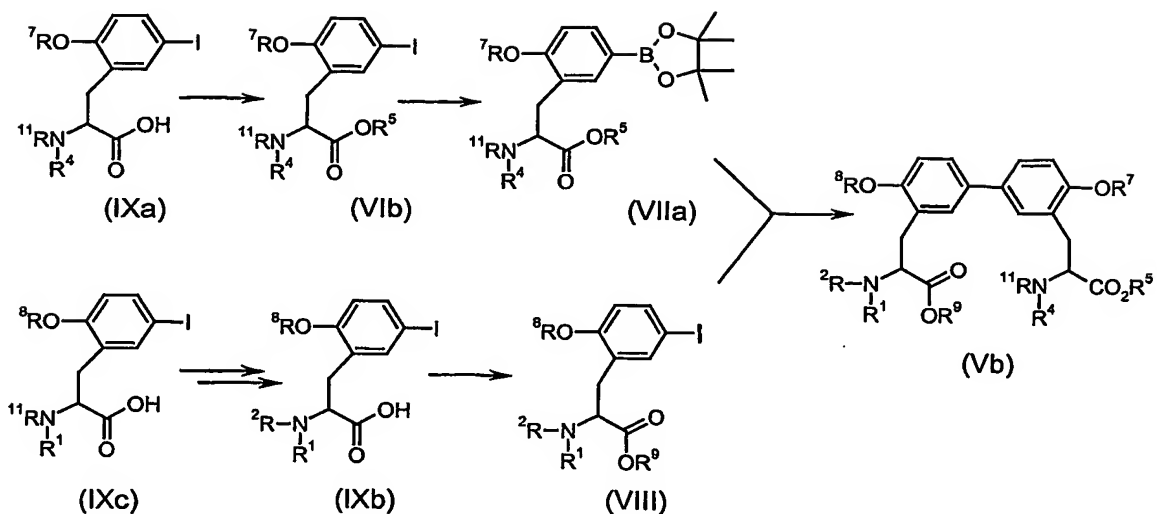
Bevorzugt sind Umsetzungen mit Aktivierung durch EDC oder DIC in absolutem Acetonitril oder Dichlormethan bei tiefer Temperatur ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) in Gegenwart von 4-  
30 Dimethylaminopyridin.

Carbonsäuren der Formel (IXb), worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben, sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel (IXc), worin  $R^1$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^{11}$  eine Aminoschutzgruppe, insbesondere Boc bedeutet, an  $R^{11}$  entschützt werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie, im Falle von  $R^{11}$  gleich Boc bevorzugterweise mit wasserfreiem Chlorwasserstoff in Dioxan oder mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan in Gegenwart geringer Mengen Wasser. Das erhaltene freie Amin (in Form des Salzes, vorzugsweise Hydrochlorid oder Trifluoracetat) wird mit  $R^2$ -X, worin  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat und X für eine Abgangsgruppe steht, in Gegenwart einer Base in inerten Lösungsmitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C über Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck. Bevorzugt für X sind Mesylat, Tosylat, Succinat oder Halogen, wobei für Halogen Chlor, Brom oder Iod bevorzugt ist.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Aceton oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dichlormethan.



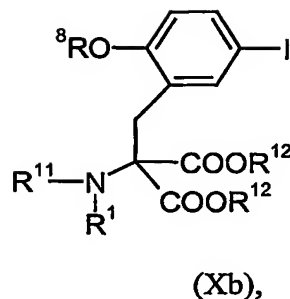
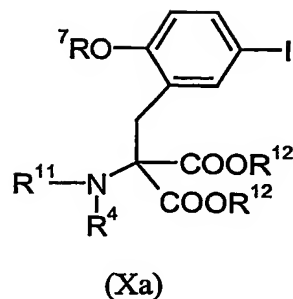


**Schema 3: Synthese von Biphenyl-bisaminosäurederivaten**

- 5  $R^2$  kann optional eine Schutzgruppe (z.B. Z, d.h. Benzyloxycarbonyl oder Aloc, d.h. Allyloxycarbonyl) darstellen.

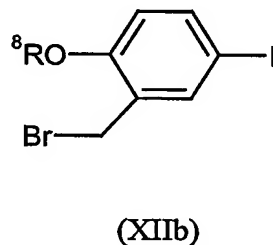
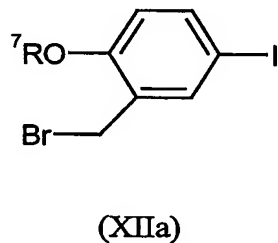
10 Enantiomerenreine Verbindungen der Formeln (IXa) und (IXc), worin  $R^4$  und  $R^7$  beziehungsweise  $R^1$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben, und  $R^{11}$  eine Aminoschutzgruppe bedeutet (vorzugsweise Boc), sind bekannt, können aus racemischen Vorläufern analog bekannten Verfahren wie Kristallisation mit chiralen Aminbasen oder durch Chromatographie an chiralen, stationären Phasen erhalten werden.

- 15 Verbindungen der Formel Formeln (IXa) und (IXc), worin  $R^4$  und  $R^7$  beziehungsweise  $R^1$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben, und  $R^{11}$  eine Aminoschutzgruppe bedeutet (vorzugsweise Boc), sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel (X),

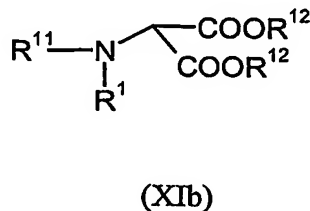
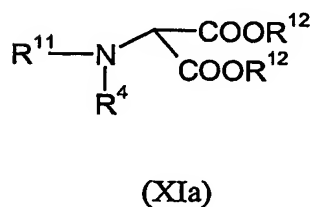


5 worin  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^7$  beziehungsweise  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,  $\text{R}^{11}$  eine Aminoschutzgruppe bedeutet und  $\text{R}^{12}$  Alkyl (besonders bevorzugt Ethyl) bedeutet, decarboxyliert werden. Diese Reaktion findet bevorzugt in basischem Medium in einem Wasser-Ethanol-Gemisch statt.

10 Verbindungen der Formel (X) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel (XII),



15 worin  $\text{R}^7$  beziehungsweise  $\text{R}^8$  die oben angegebene Bedeutung hat, mit Verbindungen der Formel (XI),



worin  $R^4$  beziehungsweise  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,  $R^{11}$  eine Aminoschutzgruppe bedeutet und  $R^{12}$  Alkyl (bevorzugt Ethyl), bedeutet, umgesetzt werden. Diese Reaktion findet bevorzugt mit Alkalialkoholat in niedrigen aliphatischen Alkoholen, besonders mit Natriumethylat in Ethanol statt.

5

Verbindungen der Formeln (XIIa) und (XIIb) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln (XIIc) und (XIId), welche an Stelle des Bromsubstituenten eine Hydroxygruppe aufweisen, mit Phosphortribromid umgesetzt werden. Bevorzugt findet die Reaktion in Toluol statt.

10

Verbindungen der Formeln (XIIf) und (XIId), welche an Stelle des Bromsubstituenten eine Hydroxygruppe aufweisen, sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln (XIIe) und (XIIIf), welche an Stelle des Bromsubstituenten eine Oxogruppe aufweisen, reduziert werden. Die Reduktion findet bevorzugt mit Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Dichlormethan unter nachfolgender Zugabe einer gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung statt.

15

Verbindungen der Formeln (XIIe) und (XIIIf), welche an Stelle des Bromsubstituenten eine Oxogruppe aufweisen, sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem 2-Hydroxy-5-iod-benzaldehyd mit Verbindungen der Formel (XIII)

20

$R^7-X$  beziehungsweise  $R^8-X$

25

(XIIIa)

(XIIIb)

worin  $R^7$  beziehungsweise  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung hat und X für eine für eine Abgangsgruppe steht, in inerten Lösungsmitteln umgesetzt werden, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der

30

Lösungsmittel bei Normaldruck. Bevorzugt für X sind Mesylat, Tosylat oder Halogen, wobei für Halogen Chlor, Brom oder Iod bevorzugt sind.

5 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Aceton, 2-Butanon, Acetonitril, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyethan. Bevorzugt ist Dimethylformamid.

10 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithiumbis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische  
15 Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, tertiäre Aminbasen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, bevorzugt Kalium-tert.-butylat, Cäsiumcarbonat, DBU, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat. Bevorzugt ist Kaliumcarbonat.

20 Verbindungen der Formel (XIII) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgendes Syntheschema verdeutlicht werden. Hierbei ist der besseren Übersichtlichkeit  
25 halber die in der Beschreibung verwendete lateinische Nummerierung beibehalten, das Schema zeigt jedoch teilweise spezielle Ausführungsformen, insbesondere  $R^{12}$  gleich Ethyl und  $R^{11}$  gleich Boc.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Bevorzugterweise werden dazu Verbindungen der. Formel (I) verwendet, die eine maximale Hemmkonzentration (MHK) gegenüber den entsprechenden Bakterien von weniger als 100, insbesondere 50, ganz besonders weniger als 10 $\mu$ M aufweisen. Ebenso werden bevorzugterweise Verbindungen der. Formel (I) verwendet, die einen IC<sub>50</sub>-Wert in den entsprechenden Tests von weniger als 100, insbesondere 50, ganz besonders weniger als 10 $\mu$ M aufweisen.

10 Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Infektionskrankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen, eingesetzt werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (Staph. aureus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept. agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes); gram-negative Kokken (neisseria gonorrhoeae) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobacteriaceen, z.B. Escherichia coli, Hämophilus influenzae, Citrobacter (Citrob. freundii, Citrob. divernis), Salmonella und Shigella; ferner Klebsiellen (Klebs. pneumoniae, Klebs. oxytocy), Enterobacter (Ent. aerogenes, Ent. agglomerans), Hafnia, Serratia (Serr. marcescens), Proteus (Pr. mirabilis, Pr. rettgeri, Pr. vulgaris), Providencia, Yersinia, sowie die Gattung Acinetobacter. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung Pseudomonas (Ps. aeruginosa, Ps. maltophilia) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. Bacteroides

fragilis, Vertreter der Gattung Peptococcus, Peptostreptococcus sowie die Gattung Clostridium; ferner Mykoplasmen (M. pneumoniae, M. hominis, M. urealyticum) sowie Mycobakterien, z.B. Mycobacterium tuberculosis.

- 5 Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen topisch anwendbaren Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

10

Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, 15 Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien genannt:

20

Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;

Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;

25

Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

30

Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mykoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Lungenerkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

5 Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothris, Corynebakterien, Borellia, Treponema, Nocardia, Rickettsie, Yersinia, erweitert.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere bakterieller Erkrankungen, Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und Hilfsstoffe sowie die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I).

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

25 Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

30 Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene



sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmdabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

5 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applika-  
10 tionsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual  
15 oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augen-präparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttel-mixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

20 Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applika-tionsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B.  
25 Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 h zur Erzielung wirksamer  
30 Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 h.

5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

10

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

15

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

Aloc	Allyloxycarbonyl
aq.	Wässrig
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform
CH	Cyclohexan
d	dublett (im <sup>1</sup> H-NMR)
dd	dublett von dublett
DCM	Dichlormethan
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
EtOH	Ethanol
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H <sub>2</sub> O
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie

m	multiplett (im $^1\text{H-NMR}$ )
min	Minute
MS	Massenspektroskopie
MeOH	Methanol
NMR	Kernresonanzspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
Pd/C	Palladium/Kohle
proz.	Prozent
q	quartett (im $^1\text{H-NMR}$ )
$R_f$	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
$R_t$	Retentionszeit (bei HPLC)
s	singulett (im $^1\text{H-NMR}$ )
t	triplett (im $^1\text{H-NMR}$ )
TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMSE	2-(Trimethylsilyl)-ethyl
TPTU	2-(2-Oxo-1(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat

### Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:

#### HPLC-Parameter:

5     **Methode 1:** Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>,  
Eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 98 %A → 4.5 min  
10 %A → 6.5 min 10 %A

10     **Methode 2:** Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>,  
Eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 90 %A → 4.5 min  
10 %A → 6.5 min 10 %A

**Methode 3:** Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: → 0.5 min 98 %A → 4.5 min 10 %A → 6.5 min 10 %A

5 **Methode 4:** Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.6 g 30 %ige HCl/ 1 Wasser, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: 0.0 min 90 %A → 4.0 min 10 %A → 9 min 10 %A

**Methode 5:** MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

10 Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10 % A → 4 min 90 % A → 6 min 90 % A

**Methode 6:** MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

15 Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10 % A → 4 min 90 % A → 6 min 90 % A

**Methode 7:** MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

20 Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5 % A → 1 min 5 % A → 5 min 90 % A → 6 min 90 % A

25 **Methode 8:**

Säule: 250\*4 mm, Kromasil 100, C-18, 5µm temp. = 40°C, Fluss: 1ml/min., Wellenlänge 210 nm, CH<sub>3</sub>CN 15 % und 0.2 %ige Perchlorsäure 85 %.

**Methode 9 (LCMS):** SMKL-ZQ-2 Instrument: Waters Alliance 2790 LC

30 Säule: Symmetry C18, 50mm x 2,1, 3,5µm; Eluent A: Wasser + 0,1 % Ameisensäure, Eluent B: CH<sub>3</sub>CN + 0,1 % Ameisensäure; Gradient: 0,0min 5 % B →

5,0 min 10 %B → 6.0 min 10 %B; Temperatur: 50°C, Fluss: 1,0ml/min, UV-Detektion: 210 nm

**Methode 10: ZMD Waters**

5 Säule : Inertsil ODS3 50 mm x 2.1 mm, 3 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0,5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = Wasser + 0,05 % Ameisensäure, Eluent B = CH<sub>3</sub>CN + 0,05 % Ameisensäure, Gradient: 0,0 min 5 % B → 12 min → 100 % B → 15 min 100 % B

10 **Methode 11: MAT 900, Finnigan MAT, Bremen**

Säule: X-terra 50mm x 2,1 mm, 2,5 µm, Temperatur: 25°C, Fluss = 0,5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = Wasser + 0,01 % Ameisensäure, Eluent B = CH<sub>3</sub>CN + 0,01 % Ameisensäure, Gradient: 0,0 min 10 % B → 15 min → 90 % B → 30 min 90 % B

15 **Methode 12: TSQ 7000, Finnigan MAT, Bremen**

Säule: Inertsil ODS3 50 mm x 2,1 mm, 3 µm, Temperatur: 25°C, Fluss = 0,5 ml/min, Eluent A = Wasser + 0,05 % Ameisensäure, Eluent B = CH<sub>3</sub>CN + 0,05 % Ameisensäure, Gradient: 0,0 min 15 % B → 15 min → 100 % B → 30 min 100 % B

20 **Methode 13: 7 Tesla Apex II mit externer Elektrospray-Ionenquelle, Bruker Daltronics**

Säule: X-terra C18 50 mm x 2,1 mm, 2,5 µm, Temperatur: 25°C, Fluss = 0,5 ml/min, Eluent A = Wasser + 0,1 % Ameisensäure, Eluent B = CH<sub>3</sub>CN + 0,1 % Ameisensäure, Gradient: 0,0 min 5 % B → 13 min → 100 % B → 15 min 100 % B.

25

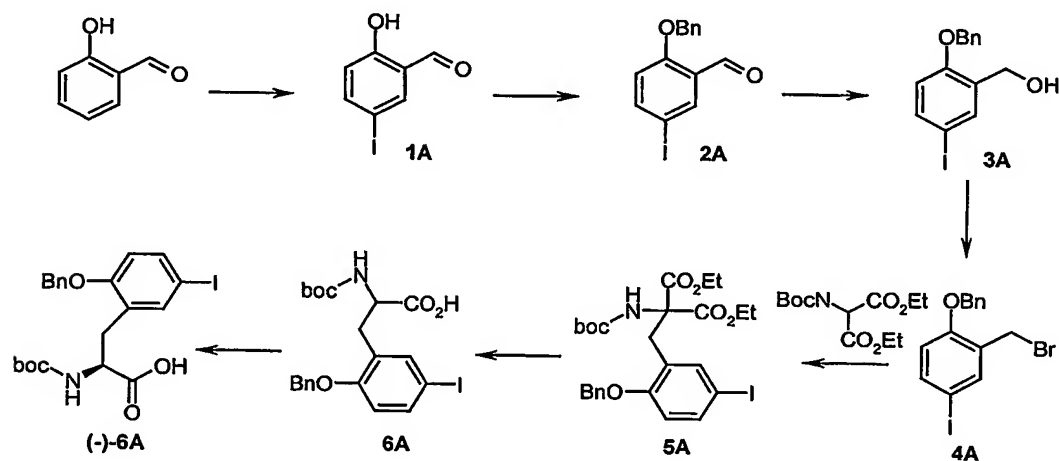
**Methode 14:**

Säule: X-Terra™ der Firma Waters, RP<sub>8</sub>, 5 µm, 3,9 × 150 mm

Start: 95 % A, 5 % B; 12 min: 5 % A, 95 % B. Laufmittel A: Wasser + 0,1 % TFA; Laufmittel B: CH<sub>3</sub>CN + 0,01 % TFA. Flussrate: 1,2 ml/min.

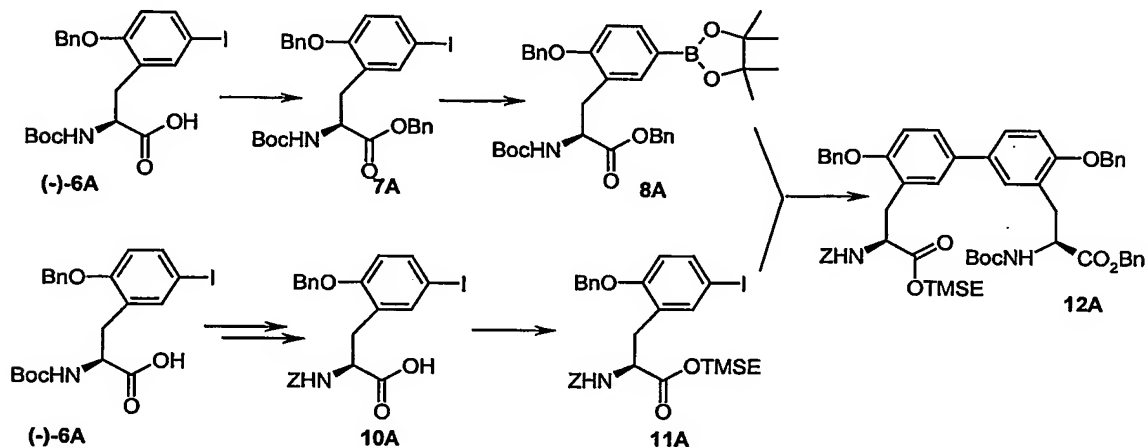
Chemische Synthese der Beispiele**Synthese der Ausgangsverbindungen:**

- 5 **Synthese von substituierten Phenylalaninderivaten am Beispiel von (-)-3-(2-Benzoyloxy-5-iodophenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure [(-)-6A]**



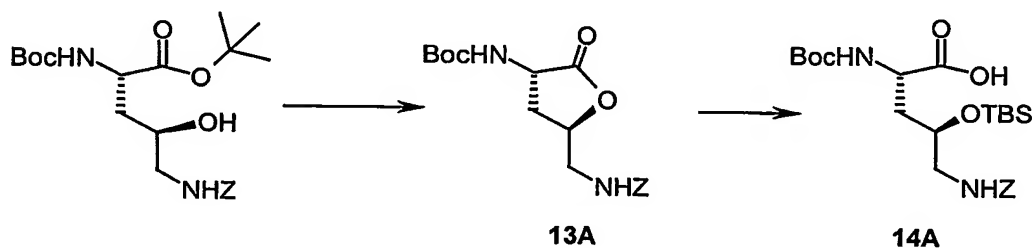
**Synthese von geschützten Biphenyl-bisaminosäuren am Beispiel von 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonyl-amino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2(*S*)-trimethylsilanyl-ethylester (12A)**

5



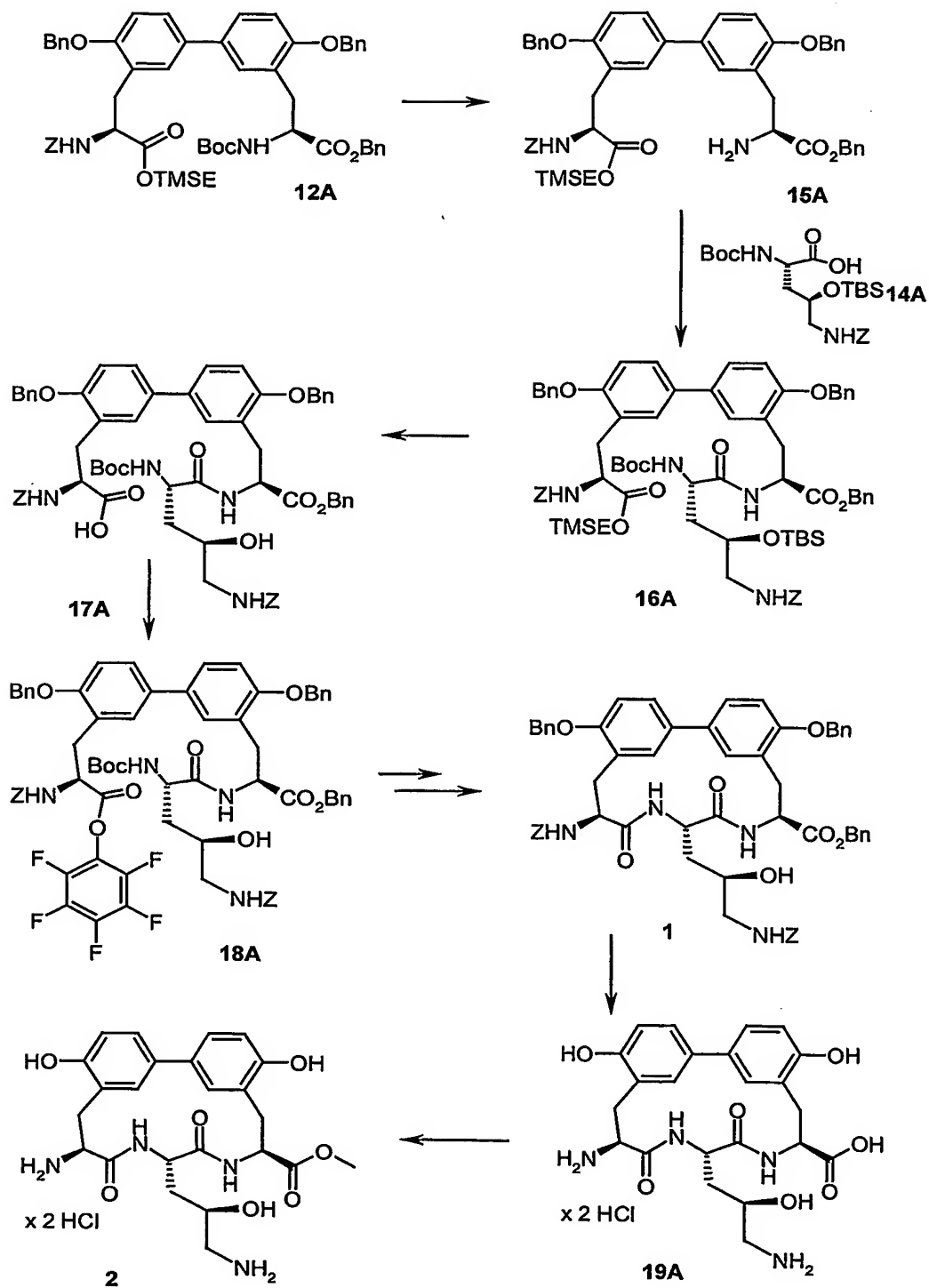
**Synthese geschützter Hydroxyornithinderivate am Beispiel von 5-Benzyl-oxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyldimethylsilyl-oxy)-pentansäure (14A)**

10



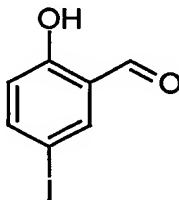


## Synthese der Ausführungsbeispiele 1 und 2:



Ausgangsverbindungen und AusführungsbeispieleBeispiel 1A**2-Hydroxy-5-iod-benzaldehyd**

5



10

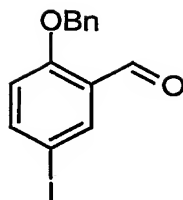
Zu einer Lösung von 188 g (1,54 mol) Salicylaldehyd in 1 l wasserfreiem Dichlormethan in einem ausgeheizten Kolben wird eine Lösung von 250 g (1,54 mol) Iodchlorid in 600 ml wasserfreiem Dichlormethan unter Argon über 2 h zugetropft. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird eine gesättigte wässrige Natriumsulfit-Lösung unter kräftigem Rühren hinzugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, einmal mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 216 g (57 % d. Th.) des Produktes.

15

LC-ESI-MS (Methode 10):  $m/z = 246$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.7$  (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

20

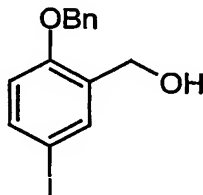
**Beispiel 2A****2-Benzoyloxy-5-iodbenzaldehyd**

5

Zu einer Lösung von 100 g (0,40 mol) 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (1A) in 1,5 l Dimethylformamid werden 67,2 g (0,48 mol) Kaliumcarbonat und nach wenigen Minuten 51 ml (0,44 mol) Benzylchlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 120°C unter Rückfluss gerührt. Nach weiteren 24 h Rühren bei RT und Zugabe von 1,5 l Wasser kristallisiert ein Feststoff aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wird aus 230 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 122,9 g (90 % d. Th.) des Produktes.

LC-ESI-MS (Methode 10):  $m/z = 338$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.18$  (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.78 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

**Beispiel 3A****(2-Benzoyloxy-5-iod-phenyl)-methanol**

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 33,98 g (100,5 mmol) 2-Benzoyloxy-5-iodbenzaldehyd (2A) in 200 ml Dichlormethan werden 100 ml einer 1 M Diisobutyl-

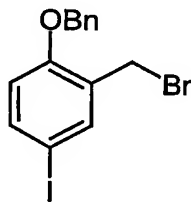
20

aluminiumhydrid-Lösung in Dichlormethan zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 0°C wird unter Kühlung eine gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung hinzugegeben (stark exotherme Reaktion) und das Reaktionsgemisch 2 h weiter gerührt. Nach Abtrennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Man erhält 31,8 g (93 % d. Th.) des Produkts.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.17 (t, 1H), 4.68 (d, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.54 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H).

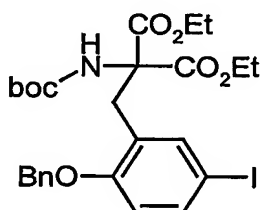
#### Beispiel 4A

##### **1-Benzoyloxy-2-bromomethyl-4-iodbenzol**



Zu einer Lösung von 35 g (103 mmol) (2-Benzoyloxy-5-iod-phenyl)-methanol (3A) in 350 ml Toluol werden bei 40°C 3,3 ml (35 mmol) Phosphortribromid hinzugetropft. Innerhalb von 15 min wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 100°C erhöht, und es wird weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung werden die beiden Phasen getrennt. Die organische Phase wird zweimal mit destilliertem Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Ausbeute beträgt 41 g (99 % d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.45 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.30 (m, 8H).

**Beispiel 5A****2-(2-Benzyloxy-5-iod-benzyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-malonsäure-diethylester**

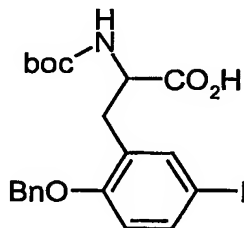
5

Zu einer Lösung von 28 g (101,7 mmol) 2-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]malonsäure-diethylester und 7,9 ml (101,7 mmol) Natriumethylat in 300 ml Ethanol werden 41 g (101,7 mmol) von 1-Benzyloxy-2-bromomethyl-4-iodbenzol (4A) hinzugegeben. Nach 3 h Rühren bei RT saugt man das ausgefallene Produkt ab. Nach Trocknung im Vakuum werden 55 g (90 % d. Th.) isoliert.

10

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.12 (t, 6 H), 1.46 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 5.7 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.28-7.4 (m, 6H), 7.4 (dd, 1H).

15

**Beispiel 6A****(+/-)-3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure**

20

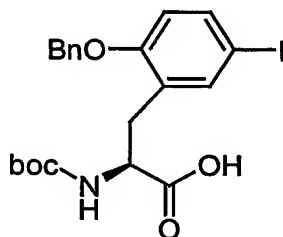
Zu einer Suspension von 58 g (97 mmol) 2-(2-Benzyloxy-5-iod-benzyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-malonsäurediethylester (5A) in 800 ml eines Gemisches von Ethanol und Wasser (7:3) werden 400 ml 1 N Natronlauge hinzugegeben. Nach 3 h unter Rückfluss wird der pH-Wert der Reaktionsmischung nach Abkühlung auf

Raumtemperatur mit konz. Salzsäure auf ca. pH 2 eingestellt. Die Reaktionsmischung wird eingedampft. Der Rückstand wird in MTBE und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 47 g (97 % d. Th.) des Produkts.

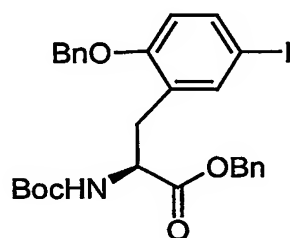
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.32 (s, 9H), 2.68 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.88 (d, 1 H), 7.08 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 3 H), 7.45-7.55 (m, 3 H).

### Beispiel (-)-6A

#### 3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure



Das Racemat 6A [(+/-)-3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure] wird an einer chiralen stationären Kieselgelphase, basierend auf dem Selektor aus Poly(*N*-Methacryloyl-L-Leucin-dicyclopropylmethylamid), mit einem Gemisch aus *iso*-Hexan/Ethylacetat als Elutionsmittel getrennt. Das zuerst eluierte Enantiomer (98,9 % ee) ist in Dichlormethan rechtsdrehend ( $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ : + 3,0°,  $c$  = 0,54,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und entspricht dem (*R*)-Enantiomer (+)-6A, wie durch Einkristallröntgenstrukturanalyse bestimmt wurde. Die Reinheit des zweiten, linksdrehenden Enantiomers (-)-6A, d.h. des (*S*)-Enantiomers, beträgt > 99 % ee.

**Beispiel 7A****3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure  
benzylester**

5

10

Unter Argon werden 10 g (20.11 mmol) (-)-3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure [(-)-6A] in 200 ml Acetonitril gelöst. Dazu werden 246 mg (2,01 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 4,16 ml (40,22 mmol) Benzylalkohol hinzugefügt. Die Mischung wird auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit 4,63 g (24,13 mmol) EDC versetzt. Man lässt alles langsam auf RT kommen und rührt über Nacht. Nach ca. 16 h wird das Gemisch im Vakuum einrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Ausbeute: 10,65 g (88 % d. Th.).

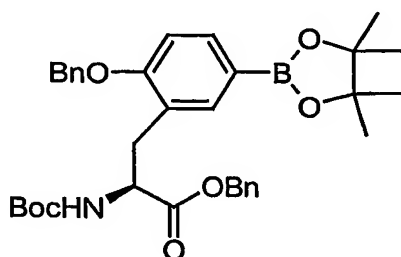
15

HPLC (Methode 3):  $R_t = 6.03$  min; LC/MS (Methode 9):  $R_t = 4.70$  min

MS (DCI):  $m/z = 605$  ( $M + \text{NH}_4$ ) $^{+}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.38$  (s, 9H), 2.97 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 4.50-4.70 (m, 1H), 5.00-5.10 (m, 4H), 5.22 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 7H), 7.37-7.52 (m, 5H).

20

**Beispiel 8A****3-[2-Benzyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester**

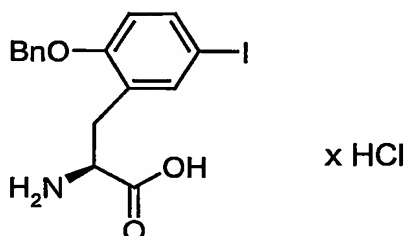
Zu einer Lösung von 10,30 g (17,53 mol) 3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (7A) in 70 ml DMSO werden 5,15 g (52,60 mmol) Kaliumacetat zugegeben. Die Mischung wird deoxygeniert, indem durch die kräftig gerührte Lösung 15 min lang Argon durchgeleitet wird. Dann werden 5,17 g (20,16 mmol) Bis(pinacolato)diboran und 515 mg (0,70 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Unter leichtem Argonstrom wird nun auf 80°C erhitzt und nach 6 h wieder abgekühlt. Die Mischung wird säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Vorhandene Reste an DMSO werden per Kugelrohrdestillation abgetrennt. Der Rückstand wird erneut säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Ethylacetat 4:1) gereinigt. Ausbeute: 8,15 g (79 % d. Th.).

HPLC (Methode 3):  $R_t = 6.26$  min; LC/MS (Methode 6):  $R_t = 5.93$  und 6.09 min.

MS (EI):  $m/z = 588$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.26$  (s, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 2.91-3.10 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 1H), 5.05 (dd, 2H), 5.11 (dd, 2H), 5.30 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.27-7.37 (m, 7H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H).



**Beispiel 9A****2(*S*)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iodo-phenyl)-propionsäure Hydrochlorid**

5

12 g (24.13 mmol) 3-(2-Benzyloxy-5-iodo-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure [(-)-6A] werden unter Argon in 60 ml 4 M Salzsäure-Lösung in Dioxan gegeben und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 10.47 g (100 % d. Th.).

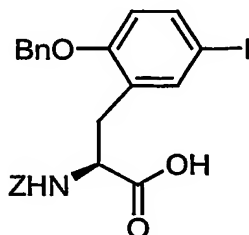
10

HPLC (Methode 3):  $R_t = 4.10$  min.

MS (EI):  $m/z = 398$  ( $M+H-HCl$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.17$ - $3.31$  (m, 1H),  $3.33$ - $3.47$  (m, 1H),  $4.22$  (t, 1H),  $5.13$  (s, 2H),  $6.69$  (d, 1 H),  $7.24$ - $7.40$  (m, 2H),  $7.41$ - $7.45$  (m, 2 H),  $7.48$  (d, 1 H),  $7.52$  (d, 1H),  $7.60$  (d, 1H),  $8.66$  (bs, 2H).

15

**Beispiel 10A****2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure**

5

10

15

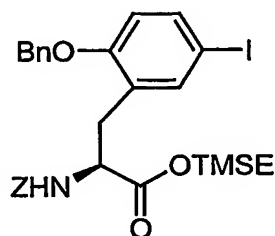
Eine Lösung aus 10,46 g (24,13 mmol) 2(*S*)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iodo-phenyl)-propionsäure Hydrochlorid (9A) in DMF wird mit 9,25 ml (53,09 mol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Dazu gibt man 6,615 g (26,54 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)succinimid (Z-OSuc) zu. Die resultierende Lösung wird über Nacht gerührt und dann im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0,1 N Salzsäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingengt. Die Mischung wird durch Säulenchromatographie an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt. Ausbeute: 8,30 g (65 % d. Th.).

HPLC (Methode 3):  $R_t = 5.01$  min.

MS (EI):  $m/z = 532$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

20

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta = 3.14$ -3.3 (m, 2 H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.88 (d, 1 H), 7.20-7.56 (m, 12 H), 7.62 (d, 1 H), 12.73 (bs, 1H).

**Beispiel 11A****2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester**

5

8,35 g (15,7 mmol) 2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure (10A) werden in 150 ml THF vorgelegt und mit 2,14 g (18,07 mmol) 2-Trimethylsilylethanol und 250 mg (2,04 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt.

10

Die Mischung wird auf 0° abgekühlt und mit 2,38 g 2,95 ml (18,86 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, gelöst in 40 ml THF, versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt und zur Aufarbeitung im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0,1 N Salzsäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingengt. Die Mischung wird säulenchromatographisch (Silicagel, Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt. Ausbeute: 8,2 g (83 % d. Th.).

15

HPLC (Methode 3):  $R_t = 6.42$  min

20

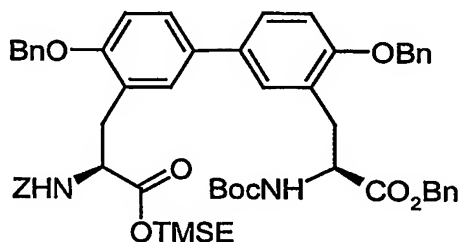
MS (EI):  $m/z = 532$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.01$  (s, 9H), 0.88 (t, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 4H), 5.44 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.25-7.33 (m, 7H), 7.37 (dd, 4H), 7.45 (dd, 1H).

**Beispiel 12A**

**2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester**

5

**Methode A:**

10 Zu einer Lösung von 0,316 g (0,5 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (11A) in 2,5 ml entgas-  
tem DMF werden unter Argon bei RT 45,8 mg (0,05 mmol) Bis(diphenyl-  
phosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (PdCl<sub>2</sub>(dppf)) und 0,325 g Cäsiumcarbonat  
(1,0 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erhitzt. Innerhalb  
15 von 30 min wird eine Lösung von 0,294 g (0,5 mmol) 3-[2-Benzyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-pro-  
pionsäurebenzylester (8A) in 2,5 ml entgastem DMF zugetropft. Das Reaktions-  
gemisch wird 4 h bei 40°C und weitere 2 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird  
eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organi-  
sche Phase wird zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet  
20 und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Dichlor-  
methan/Essigsäureethylester (30/1) gereinigt. Man erhält 0,320 g (66 % d. Th.) des  
Produkts.

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.2 (s, 9H), 0.88 (t, 2 H), 1.35 (s, 9H), 3.05-3.15  
(m, 2H), 3.2-3.27 (m, 2H), 4.04-4.22 (m, 2H), 4.55-4.68 (m, 2H), 4.95-5.17 (m, 8H),  
5.38 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 6.92 (t, 2H), 7.18-7.40 (m, 20H), 7.45 (t, 4H).

Methode B:

Eine Lösung von 6,99 g (11,06 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (11A) und 6,50 g (11,06 mmol) 3-[2-Benzyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (8A) in 40 ml DMF wird entgast, indem Argon durchgeleitet wird (ca. 30 min). Anschliessend gibt man 812 mg (1,11 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (PdCl<sub>2</sub>(dppf)) und 7,21 g (22,13 mmol) Cäsiumcarbonat dazu. Das Reaktionsgemisch wird mit Argon leicht überströmt und für 2,5 h auf 80°C erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) gereinigt. Vor der kompletten Einengung zur Trockne wird die Mischung mit Diisopropylether versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 6.54 g (61 % d. Th.).

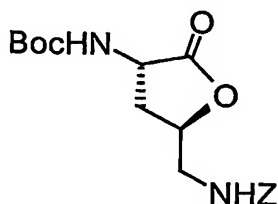
HPLC (Methode 3): R<sub>t</sub> = 7.65 min

MS (EI): m/z = 987 (M+Na), 965 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.00 (s, 9H), 0.90 (t, 2 H), 1.37 (s, 9H), 3.02-3.35 (m, 4H) 4.06-4.25 (m, 2H), 4.55-4.73 (m, 2H), 4.98-5.18 (m, 8H), 5.40 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 20H), 7.42-7.53 (m, 4H).

Beispiel 13A

*N*<sup>a</sup>-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*<sup>c</sup>-(benzyloxycarbonyl)-(2*S*,4*R*)-hydroxyornithin-lacton



Eine Lösung von 7,60 g (17,3 mmol) 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentansäure-*tert*-butylester (Darstellung beschrieben in

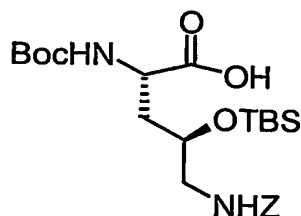
Org. Lett., 2001, 3, 20, 3153-3155) in 516 ml Dichlormethan und 516 ml Trifluor-  
essigsäure wird 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft. Das  
zurückbleibende Rohprodukt wird in 2.6 l wasserfreiem Methanol gelöst und unter  
Rühren bei 0°C werden 6,3 g (28,8 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat und 7,3 ml  
5 (52,43 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Nach 15 h wird die Reaktionslösung  
eingedampft und der Rückstand in 1 l Essigsäureethylester aufgenommen. Nach  
Trennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit einer 5 %  
Zitronensäure-Lösung, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger  
Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.  
10 Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Toluol/Aceton (5/1)  
gereinigt. Man erhält 4,92 g (78 % d. Th.) des Produktes.

LC-HR-FT-ICR-MS (Methode13): ber. für  $C_{18}H_{28}N_3O_6$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 382.19726 gef.  
382.19703.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 9H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H),  
3.3-3.4 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 5.0-5.15 (m,  
4H), 7.3-7.4 (m, 5H).

#### Beispiel 14A

20 **5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-  
dimethyl-silanyloxy)-pentansäure**



25 Zu einer Lösung von 0,73 g (2 mmol) *N*<sup>a</sup>-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*<sup>c</sup>-(benzyloxycarbonyl)-(2*S*,4*R*)-hydroxyornithinlacton (13A) in 50 ml 1,4-Dioxan werden bei 0°C  
2 ml 1 M Natronlauge hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h gerührt und dann

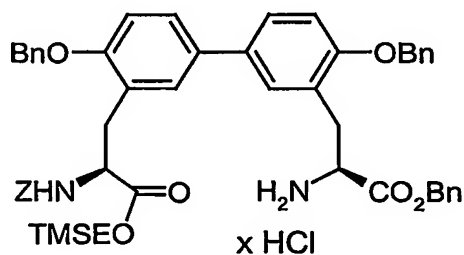
eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Zu dieser Lösung werden 1,12 ml (8 mmol) Triethylamin hinzugegeben und nach einer kurzen Zeit 1,38 ml (6 mmol) Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyl-dimethylsilylester zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird mit 1 N Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird in 7,4 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 36,2 ml 0,1 N Natronlauge versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 0,90 g (90 % d. Th.) des Produktes.

LC-ESI-MS (Methode 11):  $m/z = 497 (M+H)^+$ ,  $519 (M+Na)^+$ ,  $993 (2M+H)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 0.7$  (s, 3H),  $0.8$  (s, 3H),  $0.92$  (s, 9H),  $1.38$  (s, 9H),  $1.5$ - $1.63$  (m, 1H),  $1.75$ - $1.9$  (m, 1H),  $2.95$ - $3.18$  (m, 2H),  $3.6$ - $3.72$  (m, 1H),  $3.85$ - $3.98$  (m, 1H),  $4.92$ - $5.08$  (m, 2H),  $6.23$  (d, 1H),  $7.22$ - $7.4$  (m, 5H).

### Beispiel 15A

**3-[3'-(2(*S*)-Amino-2-benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzyloxy-biphenyl-3-yl]-2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-propionsäure 2-(trimethylsilyl)-ethylester Hydrochlorid**



Zu einer auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 2,65 g (2,75 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester (12A) in 50 ml wasserfreiem Dioxan werden 50 ml einer 4 M Salzsäure-Dioxan-Lösung über

ca. 20 min hinzugegeben. Nach 3 h Rühren wird die Reaktionslösung eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Die Gesamtausbeute entspricht 100 % d. Th.

HPLC (Methode 3):  $R_t = 5.96$  min.

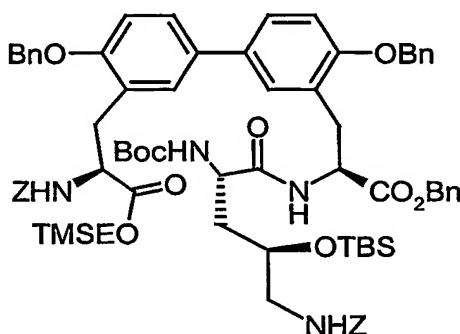
MS (EI):  $m/z = 865$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

5

### Beispiel 16A

**2(S)-[5-Benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester**

10



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0,520 g (0,58 mmol) 3-[3'-(2(S)-Amino-2-benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzyloxy-biphenyl-3-yl]-2(S)-benzyloxycarbonyl-amino-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester Hydrochlorid (15A) und 0,287 g (0,58 mmol) 5-Benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-pentansäure (14A) in 7,3 ml wasserfreiem DMF wurden 0,219 g (0,58 mmol) HATU und 0,082 g (0,63 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0°C werden zusätzliche 0,164 g (1,26 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird

15

20

25



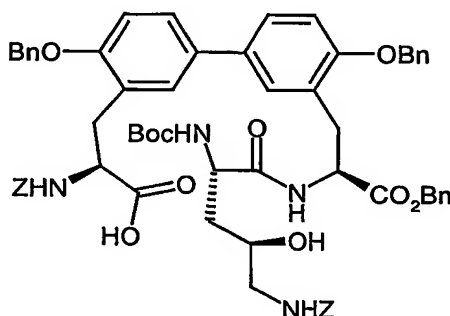
durch Kieselgelchromatographie mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (Gradient 30/1→20/1→10/1) gereinigt. Man erhält 533 mg (66 % d. Th.) des Produkts.

LC-ESI-MS (Methode 12):  $m/z = 1342 (M+H)^+$ ,  $1365 (M+Na)^+$ .

5

### Beispiel 17A

**2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxy-carbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure**



### Methode A:

Zu einer Lösung von 0,360 g (0,27 mmol) 2(S)-[5-Benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxy-carbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester (16A) in 22,5 ml wasserfreiem DMF werden 0,80 ml einer 1,0 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzugegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit einer 1,0 M Lösung Kaliumhydrogensulfat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 0.331 g des Rohproduktes. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-ESI-MS (Methode 10):  $m/z = 1129 (M+H)^+$ .

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für  $C_{65}H_{69}N_4O_{14} (M+H)^+$  1129.48048 gef. 1129.48123.

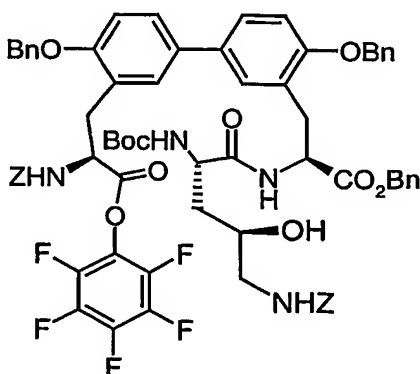
Methode B:

Zu einer Lösung von 800 mg (0,6 mmol) 2(*S*)-[5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butylidimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxy-carbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester (16A) in 26 ml absolutem DMF werden bei RT tropfenweise 1,8 ml 1N Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzugegeben. Nach 25 min bei RT wird auf 0°C gekühlt und mit viel Eiswasser versetzt. Es wird sofort mit Ethylacetat und etwas 1N Salzsäure-Lösung versetzt. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingengt und 1 h im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (ESI):  $m/z = 1129 (M+H)^+$ .

Beispiel 18A

2(*S*)-(5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure benzyl ester

Methode A:

Zu einer auf -25°C gekühlten Lösung von 104 mg (92 µmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarb-

5 onylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoyl-amino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure (17A, Rohgemisch) in 3 ml Dichlormethan werden unter Argon 90 mg Pentafluorphenol (0,49 mmol), gelöst in wenig Dichlormethan, 1,1 mg 4-Dimethylaminopyridin (10 µM) und 19,4 mg (0,10 mmol) EDC hinzugegeben. Nach 15 h Rühren wird das Reaktionsgemisch eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-ESI-MS (Methode 11):  $m/z = 1217$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, 1295 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für C<sub>71</sub>H<sub>68</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub> ( $M+H$ )<sup>+</sup> 1295.46467 gef. 1295.46430.

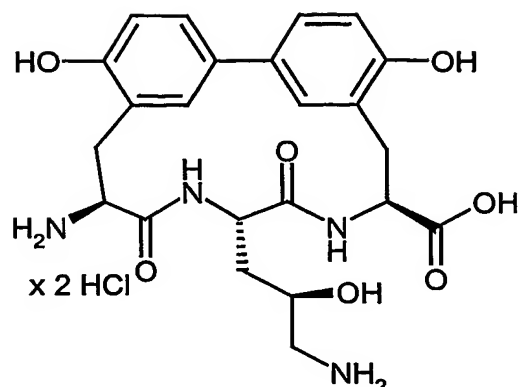
#### 10 Methode B:

691 mg (Rohgemisch, ca. 0,6 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure (17A) werden in 25 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 547,6 mg (2,98 mmol) Pentafluorphenol, gelöst in 6 ml Dichlormethan, versetzt. Man fügt 7,3 mg (0,06 mmol) DMAP hinzu und kühlt auf -25°C (EtOH/CO<sub>2</sub> Bad). Bei -25°C werden 148 mg (0,774 mmol) EDC hinzugefügt. Die Mischung erwärmt sich über Nacht langsam auf RT. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum kurz getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

20 LC-MS:  $m/z$  (ESI) = 1295 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Beispiel 19A

25 14(*S*)-Amino-11(*S*)-(3-amino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexan-8(*S*)-carbonsäure Dihydrochlorid,  
(Biphenomycin B Dihydrochlorid)

Methode A:

Eine Lösung von 10 mg (9,9  $\mu$ M) 5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonyl-  
 amino-11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-  
 diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexan-8(*S*)-carbon-  
 säurebenzylester (1) und 50  $\mu$ l Ameisensäure in 10 ml Ethanol wird in Gegenwart  
 von 10 mg Pd/C über 16 h unter Wasserstoff bei Normaldruck kräftig gerührt. Die  
 Reaktionslösung wird eingedampft, der Rückstand in 1 N Salzsäure-Lösung aufge-  
 nommen und filtriert. Das Rohprodukt wird über eine RP 18 Kartusche mit Aceto-  
 nitril/Wasser gereinigt. Man erhält 2 mg (42,8 % d. Th.) des Produktes.

LC-ESI-MS (Methode 11):  $m/z = 473$  ( $M+H-2HCl$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1.85$ -1.98 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H, *J* = 11 Hz, *J* = 16.3 Hz), 2.95 (dd, 1H, *J* = 2.9 Hz, *J* = 10 Hz), 3.2 (dt, 2H, *J* = 2.5 Hz, *J* = 12.8 Hz), 3.52 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz), 3.62 (dd, 1H, *J* = 4.9 Hz, *J* = 15.1 Hz), 3.9 (t, 1H, *J* = 10 Hz), 4.48 (s, 1H), 4.67 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 6.98 (dd, 2H, *J* = 2 Hz, *J* = 8.1 Hz), 7.02 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.4 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.47 (dd, 1H, *J* = 8.3 Hz).

Methode B:

Es werden 200 mg (0,20 mmol) 5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonylamino-  
 11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tri-  
 cyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexan-8(*S*)-carbonsäure-benzyl-  
 ester (1) in einem Gemisch aus 220 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben

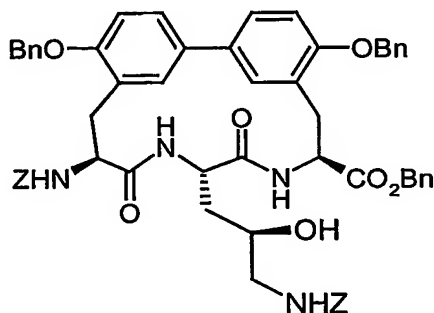
(Ethanol kann durch THF substituiert werden). Dazu gibt man 73 mg Palladium/Kohle (10 % Pd/C) und hydriert anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Gemisch aus Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit 4,95 ml 0,1 N wässriger Salzsäure versetzt und eingeeengt. Man verrührt den Rückstand mit 10 ml Diethylether und dekantiert ab. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 103 mg (95 % d. Th.).

HPLC (Methode 3):  $R_t = 3.04$  min; LC/MS (Methode 6):  $R_t = 0.38$  min MS (EI):  $m/z = 473$  ( $M+H-2HCl$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 2.06$ - $2.20$  (m, 1H),  $2.74$ - $2.89$  (m, 1H),  $2.94$ - $3.05$  (m, 1H),  $3.12$ - $3.25$  (m, 2H),  $3.53$  (d, 1H),  $3.61$ - $3.72$  (m, 1H),  $3.97$ - $4.07$  (m, 1H),  $4.53$  (s, 1H),  $4.61$  (d, 1H),  $4.76$ - $4.91$  (m, 12 H),  $7.01$ - $7.05$  (m, 2H),  $7.07$  (s, 1H),  $7.40$ - $7.45$  (m, 2H),  $7.51$  (d, 1H).

### Beispiel 20A

5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonylamino-11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexan-8(*S*)-carbonsäurebenzylester



### Methode A:

Zu einer Lösung von 119,3 mg 2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-tert-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyl-oxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-

propionsäurebenzylester (18A, als Rohprodukt) in 2,7 ml 1,4-Dioxan werden 4 ml einer 4 M Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan hinzugegeben. Bis zum Reaktionsende werden weitere 1,5 ml 4 M Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan zugegeben. Die Reaktionslösung wird eingedampft und zweimal mit Chloroform codestilliert. Das Rohprodukt (LC-HR-FT-ICR-MS, Methode 13: ber. für  $C_{66}H_{60}F_5N_4O_{12}$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 1195.41224 gef. 1195.41419) wird in 100 ml Chloroform gelöst und über 3 h zu einer sehr gut gerührten Suspension von 200 ml Chloroform und 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h kräftig gerührt. Nach Trennung der zwei Phasen wird die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger Zitronensäure-Lösung (5 %) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

LC-ESI-MS (Methode 11):  $m/z = 1011$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1.53-1.64$  (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.85-3.0 (m, 3H), 3.0-3.12 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 1H), 4.7 (d, 1H,  $J = 5$  Hz), 4.73-4.86 (m, 2H), 4.86-5.03 (m, 4 H), 5.07-5.25 (m, 6H), 6.32 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.0-7.13 (m, 4H), 7.21-7.41 (m, 18H), 7.41-7.5 (m, 9H), 8.8 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz), 8.9 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz).

#### Methode B:

Circa 0,595 mmol 2(S)-(5-Benzylloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxy-carbonyl-amino-2-pentafluorophenylloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-benzylester (18A, Rohprodukt) werden in 8 ml Dioxan gelöst und bei 0°C mit 16 ml 4 N Salzsäure-Lösung in Dioxan tropfenweise versetzt. Nach 45 min erfolgt erneute Zugabe von 6 ml 4 N Salzsäure-Lösung in Dioxan und nach 15 min nochmals 8 ml. Die Mischung wird 30 min bei 0°C gerührt, bevor die Reaktionslösung schonend eingeengt, mit Chloroform codestilliert (2x) und kurz im Hochvakuum getrocknet wird. Das Rohprodukt (732 mg, 0,59 mmol) wird in 1000

ml Chloroform gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 6 ml Triethylamin in 50 ml Chloroform versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch schonend im Vakuum einrotiert und der Rückstand in Acetonitril verrührt. Die entstandene Kristalle werden abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 360 mg (60 % d. Th.).

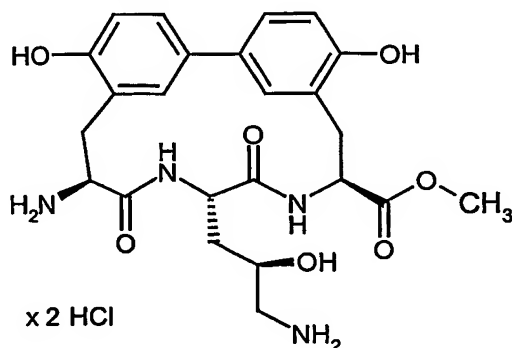
MS (EI):  $m/z = 1011 (M+H)^+$ .

HPLC (Methode 3):  $R_t = 5.59$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.52\text{--}1.65$  (m, 1H),  $1.73\text{--}1.84$  (m, 1H),  $2.82\text{--}3.01$  (m, 3H),  $3.02\text{--}3.11$  (m, 1H),  $3.46$  (s, 1H),  $3.57\text{--}3.68$  (m, 1H),  $4.47\text{--}4.56$  (m, 1H),  $4.64\text{--}4.71$  (m, 1H),  $4.73\text{--}4.85$  (m, 2H),  $4.88\text{--}5.00$  (m, 4 H),  $5.09$  (s, 2H),  $5.14\text{--}5.20$  (m, 4H),  $6.29$  (d, 1H),  $7.00\text{--}7.11$  (m, 4H),  $7.21\text{--}7.40$  (m, 20H),  $7.41\text{--}7.48$  (m, 9H),  $8.77$  (d, 1H),  $8.87$  (d, 1H).

### Beispiel 1

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.12,6]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexan-8-carbonsäuremethylester Dihydrochlorid



### Methode A:

2,2 mg (4,0  $\mu\text{mol}$ ) 14(*S*)-Amino-11(*S*)-(3-amino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexan-8(*S*)-carbonsäure Dihydrochlorid werden unter Argonschutzgasatmosphäre in trockenem Methanol (p.a., 1,2 ml) gelöst. Unter

starkem Rühren werden bei RT 50 µl einer 4M Lösung von Salzsäure in Dioxan (0,2 µmol) zugetropft. Man rührt bei RT und verfolgt die Reaktion mittels HPLC-Chromatographie. Nach etwa ein bis zwei Tagen ist vollständiger Umsatz erreicht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum getrocknet, wobei man das Produkt in 4,4 mg (97 % d. Th.) Ausbeute erhält.

HPLC/UV-Vis  $R_t$  (Methode 14) = 3.6 min; (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN + 0.01 % TFA [7:3]):  $\lambda_{\max}$  (qualitativ) = 204 nm (s), 269 (m), ~285 (sh).

LC-ESI-MS  $m/z$  ( %) = 487 (35) [M + H]<sup>+</sup>, 285 (45), 265 (100). LC-HR-FT-ICR-MS ber. für C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 487.2187 gef. 487.2189.

#### Methode B:

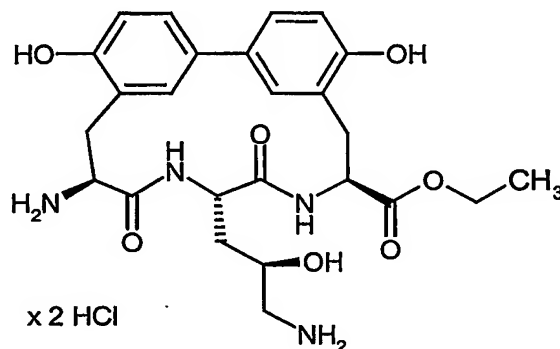
30 mg (0,05 mmol) 14(*S*)-Amino-11(*S*)-(3-amino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-  
15 1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexan-8(*S*)-carbonsäure Dihydrochlorid werden unter Argonschutzgasatmosphäre in 15 ml trockenem Methanol vorgelegt und tropfenweise mit 0,5 ml 4M Salzsäure-Lösung in Dioxan versetzt. Die Mischung wird ca. ein bis zwei Tage bei RT gerührt, bevor vorsichtig im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet wird. Ausbeute 31 mg (100 % d. Th.)  
20 MS (ESI):  $m/z$  = 487 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>.



**Beispiel 2**

**(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexan-8-carbonsäureethylester Dihydrochlorid,**

5



1,6 mg (2,9 µmol) 14(*S*)-Amino-11(*S*)-(3-amino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-

10 1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexan-8(*S*)-carbonsäure Dihydrochlorid werden unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Ethanol (1,0 ml) gelöst. Unter starkem Rühren werden bei RT 40 µl einer Lösung von 4M Salzsäure in Dioxan (0,15 µmol) zugetropft. Man rührt bei Raumtemperatur und verfolgt die Reaktion mittels HPLC-Chromatographie. Nach etwa ein bis zwei Tagen ist vollständiger Umsatz erreicht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum getrocknet, Man erhält das Produkt in 1,4 mg (85 % d. Th.) Ausbeute.

5

HPLC/UV-Vis  $R_t$  (Methode 14) = 3.9 min; (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN + 0.01 % TFA [7:3]):  $\lambda_{\max}$  (qualitativ) = 206 nm (s), 270 (m), ~285 (sh).

20 LC-ESI-MS  $m/z$  (%) = 501 (90) [M + H]<sup>+</sup>. LC-HR-FT-ICR-MS ber. für C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 501.2344 gef. 501.2347.

**B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

5

***In vitro* Transkription-Translation mit *E. coli* Extrakten**

Zur Herstellung eines S30-Extraktes werden logarithmisch wachsende *Escherichia coli* MRE 600 (M. Müller; University Freiburg) geerntet, gewaschen und wie für den *in vitro* Transkriptions-Translations-Test beschrieben eingesetzt (Müller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci U S A (1984) 81, pp.7421-7425).

10

15

20

Dem Reaktionsmix des *in vitro* Transkriptions-Translations-Tests werden zusätzlich 1 µl cAMP (11,25 mg/ml) je 50 µl Reaktionsmix zugegeben. Der Testansatz beträgt 105 µl, wobei 5 µl der zu testenden Substanz in 5 %igem DMSO vorgelegt werden. Als Transkriptionsmatrize werden 1 µg/100µl Ansatz des Plasmides pBESTLuc (Promega, Deutschland) verwendet. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2,67 mM MgSO<sub>4</sub>, 0,1 mM EDTA, 33,3 mM DTT pH 7,8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) zugegeben, und die entstehende Biolumineszenz wird für 1 Minute in einem Luminometer gemessen. Als IC<sub>50</sub> wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50 %igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

**In vitro Transkription-Translation mit *S. aureus* Extrakten****Konstruktion eines *S. aureus* Luziferase Reporterplasmids**

5 Zur Konstruktion eines Reporterplasmids, welches in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay aus *S. aureus* verwendet werden kann, wird das Plasmid pBESTluc (Promega Corporation, USA) verwendet. Der in diesem Plasmid vor der Firefly Luziferase vorhandene *E. coli tac* Promoter wird gegen den *capA1* Promoter mit entsprechender Shine-Dalgarno Sequence aus *S. aureus* ausgetauscht. Dazu  
10 werden die Primer CAPFor 5'-CGGCC-AAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGCAAAATATACAGGGGATTATATATAA TGGAAAACAAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' und CAPRev 5'-GTCATCGTCGGGAAGACCTG-3' verwendet. Der Primer CAPFor enthält den *capA1* Promotor, die Ribosomenbindestelle und die 5'-Region  
15 des Luziferase Gens. Nach PCR unter Verwendung von pBESTluc als Template kann ein PCR-Produkt isoliert werden, welches das Firefly Luziferase Gen mit dem fusionierten *capA1* Promotor enthält. Dieses wird nach einer Restriktion mit ClaI und HindIII in den ebenfalls mit ClaI und HindIII verdauten Vektor pBESTluc ligiert. Das entstandene Plasmid p1a kann in *E. coli* repliziert werden und als Template im *S. aureus in vitro* Transkriptions-Translations-Test verwendet werden.  
20

**Herstellung von S30 Extrakten aus *S. aureus***

Sechs Liter BHI Medium werden mit einer 250 ml Übernachtskultur eines *S. aureus* Stammes inokuliert und bei 37°C bis zu einer OD600nm von 2-4 wachsen gelassen.  
25 Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet und in 500 ml kaltem Puffer A (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 14 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 1 M KCl) gewaschen. Nach erneutem Abzentrifugieren werden die Zellen in 250 ml kaltem Puffer A mit 50 mM KCl gewaschen und die erhaltenen Pellets bei -20°C für 60 min eingefroren. Die Pellets werden in 30 bis 60 min auf Eis aufgetaut und bis zu einem Gesamtvolumen von 99 ml in Puffer B (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 20 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 50 mM KCl) aufgenommen. Je 1,5 ml Lysostaphin (0,8 mg/ml) in  
30

Puffer B werden in 3 vorgekühlte Zentrifugenbecher vorgelegt und mit je 33 ml der Zellsuspension vermischt. Die Proben werden für 45 bis 60 min bei 37°C unter gelegentlichem Schütteln inkubiert, bevor 150 µl einer 0,5 M DTT Lösung zugesetzt werden. Die lysierten Zellen werden bei 30 000 x g 30 min bei 4°C abzentrifugiert.

- 5 Das Zellpellet wird nach Aufnahme in Puffer B unter den gleichen Bedingungen nochmals zentrifugiert und die gesammelten Überstände werden vereinigt. Die Überstände werden nochmals unter gleichen Bedingungen zentrifugiert und zu den oberen 2/3 des Überstandes werden 0,25 Volumen Puffer C (670 mM Tris-acetat, pH 8,0, 20 mM Mg-acetat, 7 mM Na<sub>3</sub>-Phosphoenolpyruvat, 7 mM DTT, 5,5 mM ATP, 70 µM Aminosäuren (complete von Promega), 75 µg Pyruvatkinase (Sigma, Deutschland)/ml gegeben. Die Proben werden für 30 min bei 37°C inkubiert. Die Überstände werden über Nacht bei 4°C gegen 2 l Dialysepuffer (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 14 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 60 mM K-acetat) mit einem Pufferwechsel in einem Dialyseschlauch mit 3500 Da Ausschluss dialysiert. Das Dialysat wird auf
- 10 eine Proteinkonzentration von etwa 10 mg/ml konzentriert, indem der Dialyseschlauch mit kaltem PEG 8000 Pulver (Sigma, Deutschland) bei 4°C bedeckt wird. Die S30 Extrakte können aliquotiert bei -70°C gelagert werden.
- 15

#### Bestimmung der IC<sub>50</sub> im *S. aureus* in vitro Transcriptions-Translations-Assay

- 20 Die Inhibition der Proteinbiosynthese der Verbindungen kann in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay gezeigt werden. Der Assay beruht auf der zellfreien Transkription und Translation von Firefly Luziferase unter Verwendung des Reporterplasmids pla als Template und aus *S. aureus* gewonnenen zellfreien S30 Extrakten. Die Aktivität der entstandenen Luziferase kann durch Lumineszenz-
- 25 messung nachgewiesen werden.

- Die Menge an einzusetzendem S30 Extrakt bzw. Plasmid pla muss für jede Präparation erneut ausgetestet werden, um eine optimale Konzentration im Test zu gewährleisten. 3 µl der zu testenden Substanz gelöst in 5 % DMSO werden in eine
- 30 MTP vorgelegt. Anschließend werden 10 µl einer geeignet konzentrierten Plasmid-lösung pla zugegeben. Dann werden 46 µl eines Gemisches aus 23 µl Premix (500

mM K-acetat, 87,5 mM Tris-acetat, pH 8,0, 67,5 mM Ammoniumacetat, 5 mM DTT, 50 µg Folsäure/ml, 87,5 mg PEG 8000/ml, 5 mM ATP, 1,25 mM je NTP, 20 µM je Aminosäure, 50 mM PEP (Na<sub>3</sub>-Salz), 2,5 mM cAMP, 250 µg je *E. coli* tRNA/ml) und 23 µl einer geeigneten Menge *S. aureus* S30 Extrakt zugegeben und vermischt. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2,67 mM MgSO<sub>4</sub>, 0,1 mM EDTA, 33,3 mM DTT pH 7,8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) und die entstehende Biolumineszenz für 1 min in einem Luminometer gemessen. Als IC<sub>50</sub> wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50 %igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

#### **Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK):**

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die MHK der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Flüssigdilutionstest im 96er-Mikrotiter-Platten-Maßstab bestimmt. Die Bakterienkeime wurden in einem Minimalmedium (18,5 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5,7 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 9,3 mM NH<sub>4</sub>Cl, 2,8 mM MgSO<sub>4</sub>, 17,1 mM NaCl, 0,033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1,2 µg/ml Nicotinsäure, 0,003 µg/ml Biotin, 1 % Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure mit Ausnahme von Phenylalanin; [H.-P. Kroll; unveröffentlicht]) unter Zusatz von 0,4 % BH Bouillon kultiviert (Testmedium). Im Fall von *Enterococcus faecalis* ICB 27159 wird dem Testmedium hitzeinaktiviertes fötales Kälberserum (FCS; GibcoBRL, Deutschland) in einer Endkonzentration von 10 % zugesetzt. Übernachtskulturen der Testkeime werden auf eine OD<sub>578</sub> von 0,001 (im Falle der Enterokokken auf 0,01) in frisches Testmedium verdünnt und 1:1 mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) in

Testmedium inkubiert (150 µl Endvolumen). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; Enterokokken in Gegenwart von 5 % CO<sub>2</sub>.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftrat, wird als MHK definiert. Die MHK-Werte in µM einiger erfindungsgemäßer Verbindungen gegenüber einer Reihe von Testkeimen sind in der nachstehenden Tabelle beispielhaft aufgeführt. Die Verbindungen zeigen eine abgestufte antibakterielle Wirkung gegen die meisten der Testkeime.

**Tabelle A**

Bsp. Nr.	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> RN4220	MHK <i>S. aureus</i> 25701	MHK <i>E. faecalis</i> ICB 27159	MHK <i>B. catarrhalis</i> M3	IC <sub>50</sub> <i>E. coli</i> MRE600 Translation	IC <sub>50</sub> <i>S. aureus</i> 133 Translation	IC <sub>50</sub> <i>S. aureus</i> RN4220 Translation
1	3.13	0.4	12.5	1.56	1.56	0.5	0.5-3.0	1.7
2	0.78				6.25	0.2	2.4-4.3	

Alle Konzentrationsangaben in µM.

### Systemische Infektion mit *S. aureus* 133

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen kann in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. Dazu werden die Tiere im Allgemeinen mit einem geeigneten virulenten Keim infiziert und anschließend mit der zu testenden Verbindung, die in einer an das jeweilige Therapiemodell angepassten Formulierung vorliegt, behandelt. Speziell kann die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen in einem Sepsismodell an Mäusen nach Infektion mit *S. aureus* demonstriert werden.

Dazu werden *S. aureus* 133 Zellen über Nacht in BH-Bouillon (Oxoid, Deutschland) angezüchtet. Die Übernachtskultur wurde 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und

für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und 2 x mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Dr. Lange LP 2W) eine Zellsuspension in Kochsalzlösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt.

- 5 Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10 %-igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung wird 0,2 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa  $1-2 \times 10^6$  Keimen/Maus. Die i.v.-Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6
- 10 Tage protokolliert. Das Tiermodell ist so eingestellt, daß unbehandelte Tiere innerhalb von 24 h nach der Infektion versterben.

**C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

**Tablette:**

**Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 2, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

**Herstellung:**

15

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Pesskraft von 15 kN verwendet.

20

**Oral applizierbare Suspension:**

**Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 2, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

25

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

**Herstellung:**

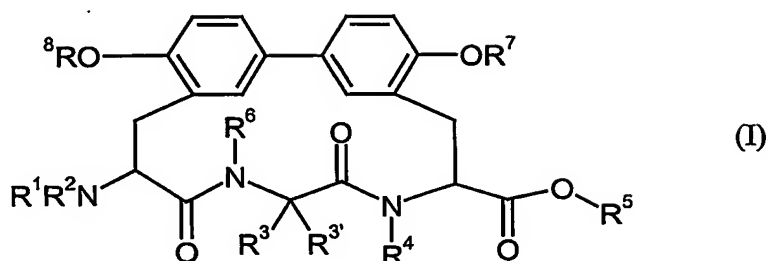
30

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.



Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel



worin

$R^1$  Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

wobei  $R^1$  außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

$R^2$  Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl,

wobei  $R^2$  außer Wasserstoff substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{2-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{2-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl,

Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

5 oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

10  $R^3$  Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{3-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

15 worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{3-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Amino und Dialkylamino,

20

25

und worin eine oder mehrere freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl,

30

Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl oder Heteroaryl-sulfonyl substituiert sein können,

$R^{3'}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

5

oder

$R^3$  und  $R^{3'}$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, der ein Stickstoffatom enthalten kann und der substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{3-3'}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-3'}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxy und Alkoxy,

10

$R^4$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

$R^5$  Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein hydroxyfunktion-gebundener Aminosäurerest ist, wobei  $R^5$  substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, Alkylaminosulfonyl, Dialkylaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl, Heterocyclylaminosulfonyl, Heteroarylaminosulfonyl, Aminocarbonylamino, Hydroxycarbonylamino und Alkoxycarbonylamino,

15

20

25

$R^6$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

30

$R^7$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Alkylcarbonyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

$R^8$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Alkylcarbonyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist.

5

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

10

$R^1$  Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylamino-carbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Hetero-arylsulfonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

15

wobei  $R^1$  ausser Wasserstoff substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

20

$R^2$  Wasserstoff oder Alkyl ist,

25

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{2-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{2-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino und Dialkylamino,

30

oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

$R^3$  Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{3-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl, worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{3-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino, und worin eine oder mehrere freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

$R^{3'}$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist,

oder

$R^4$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

5             $R^5$     Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein  
hydroxyfunktion-gebundener Aminosäurerest ist, wobei  $R^5$   
substituiert sein kann mit 0 bis 3 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die  
Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus  
der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Tri-  
fluormethoxy, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl,  
Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl,  
Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und  
Dialkylaminocarbonyl,

10            $R^6$     Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

15            $R^7$     Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist,

$R^8$     Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist,

3.        Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2,

20        worin

$R^1$     Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclyl-  
carbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxycarbonyl oder ein carbonyl-  
gebundener Aminosäurerest ist,

25                wobei  $R^1$  substituiert sein kann mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei  
die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus  
der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino,  
Alkylamino, Dialkylamino, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5-  
30        bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy und Alkoxy,

R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methyl ist,

R<sup>3</sup> gleich Aminocarbonylmethyl, 3-Aminopropyl, 2-Hydroxy-3-amino-  
propyl, 3-Guanidinopropyl, 2-Aminocarbonylethyl, 2-Hydroxycarb-  
onylethyl, 4-Aminobutyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 4-Amino-  
3-hydroxybutan-1-yl,

und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure  
mit Alkyl, Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Alkylcarbonyl,  
Phenylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl, 5- bis 6-  
gliedriges Heterocyclcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl,  
Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Phenylaminocarbonyl,  
Alkylsulfonyl, Dialkylsulfonyl, Arylsulfonyl, 5- bis 6-gliedriges  
Heterocyclsulfonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylsulfonyl  
substituiert sein können,

R<sup>3'</sup> Wasserstoff ist,

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Methyl ist,

R<sup>5</sup> Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis  
6-gliedriges Heterocycl oder ein hydroxyfunktion-gebundener  
Aminosäurerest ist,

wobei für den Fall, dass R<sup>5</sup> gleich Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder 5- bis  
6-gliedriges Heterocycl ist, dieses substituiert sein kann mit 0 bis 2  
Substituenten R<sup>5-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-2</sup> unabhängig vonein-  
ander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl,  
Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,  
Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocycl,  
Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl,  
Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,  
und

wobei für den Fall, dass  $R^5$  gleich Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ist, dieses substituiert sein kann mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{5-3}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-3}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

$R^6$  Wasserstoff oder Methyl ist

$R^7$  Wasserstoff ist,

$R^8$  Wasserstoff ist.

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

$R^1$  Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl, Alkoxycarbonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist.

5. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

$R^2$  Wasserstoff ist.

6. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

$R^3$  die Seitengruppe einer Aminosäure ist,



worin eine oder mehrere freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein können.

5        7.        Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

$R^3$         Wasserstoff ist.

8.        Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

10         $R^4$         Wasserstoff ist.

9.        Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

15         $R^5$         Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, -OCH(NH<sub>2</sub>)COOH oder -OCH(CH<sub>3</sub>)CH(NH<sub>2</sub>)COOH,

20        wobei für den Fall, dass  $R^5$  gleich Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, dieses substituiert sein kann mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

25        und

30        wobei für den Fall, dass  $R^5$  gleich 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ist, dieses substituiert sein kann mit 0 bis 2 Substituenten  $R^{5-3}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-3}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges

Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

5 10. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

$R^6$  Wasserstoff ist.

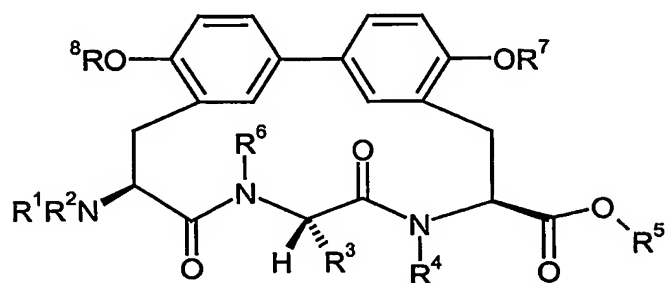
11. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

$R^7$  Wasserstoff ist.

12. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

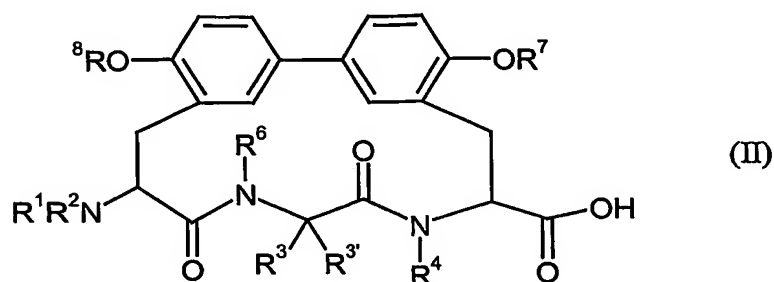
15  $R^8$  Wasserstoff ist.

13. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin, welche die allgemeine Formel (I') aufweisen:



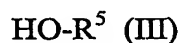
worin  $R^1$  bis  $R^8$  wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert sind.

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) beziehungsweise ihre Salze, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (II)



worin  $R^1$  bis  $R^4$  und  $R^6$  bis  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)



worin  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umgesetzt werden.

15. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 zur Bekämpfung von Erkrankungen.
16. Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 und Hilfsstoffe.
17. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen.
18. Arzneimittel nach Anspruch 16 zur Behandlung von bakteriellen Infektionen.

19. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

**Antibakterielle Makrozyklen**

**Z u s a m m e n f a s s u n g**

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I), Verfahren zur ihrer Herstellung, sie umfassende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen bei Menschen oder Tieren.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

## **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**